

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA**



TESIS DOCTORAL

ALICIA LÁZARO LÓPEZ

AÑO 2010

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE
ALTA EFICACIA**



Alicia Lázaró López

Dirigida por el Dr. Manuel Rodríguez Zapata y el Dr. Juan Carlos Atance Martínez

AÑO 2010

A mis padres: María y Juan

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Manuel Rodríguez Zapata, por la confianza que depositó en mí para realizar juntos este proyecto, por su impecable dirección y por haber sabido respetar y comprender los duros momentos que he pasado durante la elaboración de esta tesis. Gracias por el apoyo mostrado desde mi etapa de residente, por todos los conocimientos aportados sobre la infección por VIH y por enseñarme que profesionalidad y humanidad no son incompatibles.

Al Dr. Juan Carlos Atance, codirector de esta tesis, quien me ha ayudado de forma incansable en la elaboración de la misma. Conocerle y trabajar con él ha sido un auténtico privilegio, no sólo por todos sus buenos consejos, su exquisita educación y profesionalidad, sino también por todo lo que me ha enseñado como persona.

Jamás olvidaré vuestro continuo apoyo.

Al Dr. Rafael Magro, por los matices estadísticos que ha aportado a la tesis. Y a todas las personas que han colaborado de una forma u otra en esta tesis, entre ellas Blanca Grupeli del Departamento de Gestión Económica y Javier Macías del Departamento de Informática, por su disponibilidad en todo lo que les pedí.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Interna, y muy especialmente al Dr. Esteban Martín, por sus ánimos durante todo este largo trayecto, su amistad y por todas las facilidades que me ha proporcionado para elaborar esta tesis y a Asunción Guerri por su amistad, cariño y apoyo continuo.

Mi agradecimiento más especial a todo el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Guadalajara. A Fernando García, Marisa Testillano, Ana Álvarez y Ana Horta porque me enseñaron en mi etapa de residente todo sobre la Farmacia Hospitalaria y sobre todo me enseñaron a disfrutar de mi profesión. A todos los adjuntos, residentes y estudiantes farmacéuticos, por el constante apoyo y cariño que me han demostrado, y muy especialmente a Marta Blasco, por su amistad, su incondicional apoyo y el saber estar cuando más lo necesitaba. A Ana Horta, por sus buenos consejos y todo lo que me enseña profesionalmente a diario. Sabes que estoy orgullosa de formar parte del maravilloso equipo que has conseguido en la Farmacia. Y no puedo olvidarme de las auxiliares de enfermería que trabajan conmigo día a día en la Consulta de Atención Farmacéutica: gracias Trini, Arancha y Teresa por vuestro trabajo, por darme fuerzas todas las mañanas y por estar siempre pendiente de mí.

A mis amigos, y muy especialmente a Pilar Lozano, por su maravillosa amistad, sus consejos profesionales y por estar ahí apoyándome en todo momento. Gracias por todo, sin tu apoyo no hubiese llegado hasta aquí. A Chema y Jose Ángel, por saberme arrancar la mejor de mis sonrisas, por los momentos de desconexión, largas conversaciones y buenos consejos en todo este tiempo.

Y mi mayor agradecimiento a mis hermanos, Mónica, Virginia y Alfonso, porque vosotros más que nadie me habéis sabido soportar y animar día tras día, y a mis padres, María y Juan, porque espero que todos los esfuerzos que habéis hecho por mí tengan una pequeña recompensa cuando escuchéis esta tesis. Me siento muy orgullosa de ser la persona que soy gracias a vosotros y por ello, esta tesis va dedicada a vosotros.

ÍNDICE

ÍNDICE	I-III
ABREVIATURAS	IV-V
SUMMARY	VI-VII
RESUMEN	VIII-IX

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Situación actual del gasto hospitalario en España	2
1.2. Impacto económico de la infección por VIH	5
1.3. Utilidad de los estudios farmacoeconómicos en la terapia antirretroviral	7
1.3.1. Aspectos farmacoeconómicos a considerar	7
1.3.2. Estudios coste-efectividad	11
1.3.3. Análisis farmacoeconómico del tratamiento antirretroviral	14
1.4. Infección por VIH	16
1.4.1. Descripción general de la infección en España	16
1.4.2. Tratamiento antirretroviral de alta eficacia	19
1.4.3. Evaluación de la respuesta al tratamiento antirretroviral	25
1.4.3.1. Respuesta inmunológica	26
1.4.3.2. Respuesta virológica	28
1.4.3.3. Respuesta clínica	29
1.4.4. Factores que influyen en la efectividad del tratamiento	33
1.4.4.1. Adherencia	33
1.4.4.2. Toxicidad asociada al antirretroviral	38
1.4.4.3. Mutaciones de resistencia asociadas a los fármacos antirretrovirales	46
1.4.4.4. Comorbilidades presentes en el paciente	48
1.4.4.5. Calidad de vida relacionada con la salud	53
1.5. Coste del tratamiento antirretroviral	54

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	56
3. HIPÓTESIS	60
4. OBJETIVOS	62
5. METODOLOGÍA	65
5.1. Diseño del estudio	66
5.2. Ámbito del estudio	67
5.3. Recogida de datos	68
5.4. Definiciones	78
5.5. Estrategia de búsqueda bibliográfica	80
5.6. Análisis de los datos	81
6. RESULTADOS	85
6.1. Descripción de la población inicial	86
6.2. Características del tratamiento antirretroviral en la población inicial	91
6.2.1. Descripción de las pautas de tratamiento	91
6.2.2. Análisis de la respuesta al tratamiento en la población inicial	96
6.2.3. Análisis de las resistencias	99
6.3. Análisis del grupo de población sujeto al estudio coste-efectividad	102
6.3.1. Descripción de los grupos	102
6.3.2. Análisis de la respuesta al tratamiento antirretroviral	104
6.3.2.1. Análisis de la respuesta virológica	104
6.3.2.2. Análisis de la respuesta inmunológica	109
6.3.2.3. Análisis de la respuesta clínica	116
6.3.3. Factores relacionados con el fracaso del tratamiento	120
6.3.3.1. Adherencia al tratamiento	121
6.3.3.2. Resistencia a los fármacos antirretrovirales	125
6.3.3.3. Historial farmacoterapéutico	127
6.3.4. Modificación de la terapia antirretroviral	128
6.3.4.1. Durabilidad de las pautas de tratamiento	128
6.3.4.2. Motivos del cambio de tratamiento	129

6.4.	Costes asociados al tratamiento antirretroviral	137
6.4.1.	Costes directos	137
6.4.2.	Costes indirectos	143
6.5.	Coste-efectividad del tratamiento antirretroviral	146
7.	DISCUSIÓN	150
7.1.	Características basales de la población inicial	153
7.2.	Seguimiento de la población inicial	155
7.2.1.	Fármacos antirretrovirales utilizados	155
7.2.2.	Respuesta virológica	161
7.2.3.	Respuesta inmunológica	163
7.2.4.	Respuesta clínica	165
7.3.	Análisis del grupo de población en el que se realizó el estudio coste-efectividad	166
7.3.1.	Efavirenz vs Inhibidores de la proteasa potenciados	166
7.3.2.	Lopinavir/ritonavir vs Atazanavir/ritonavir	169
7.3.3.	Tenofovir vs Didanosina, Estavudina o Zidovudina	172
7.3.4.	Tratamientos con tres análogos nucleosídicos	176
7.4.	Análisis de los costes	178
7.5.	Análisis coste-efectividad	181
7.6.	Limitaciones del estudio	183
8.	CONCLUSIONES	188
9.	BIBLIOGRAFÍA	191
10.	ANEXOS	212

ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ACE	Análisis coste-efectividad
ADVP	Adicción a drogas por vía parenteral
ALT	Alanin-amino-transaminasa
ARV	Fármacos antirretrovirales
AST	Aspartato-transferasa
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BID	Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
CEI	Coste-efectividad incremental
CVP	Carga viral plasmática del VIH
d4T	Estavudina
ddC	Zalcitabina
ddI	Didanosina
EFV	Efavirenz
FTC	Emtricitabina
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
GESIDA	Grupo Español de SIDA
HTG	Hipertrigliceridemia
HCOL	Hipercolesterolemia
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosidos
ITIAN _t	Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleotídicos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos
IO	Infecciones oportunistas
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir
LA	Lipoatrofia
LH	Lipohipertrofia
LPV/r	Lopinavir potenciado con ritonavir
MHDA	Medicamentos hospitalarios de dispensación ambulatoria
NVP	Nevirapina

QD	Fármaco o pauta antiretroviral administrada una vez al día
RCV	Riesgo cardiovascular
RTV	Ritonavir
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
SLD	Síndrome de lipodistrofia
SNS	Sistema Nacional de Salud
TARV	Tratamiento antirretroviral de alta eficacia o de gran actividad
TBC	Tuberculosis
TDF	Tenofovir
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

SUMMARY

Introduction: To evaluate effectiveness, cost and cost-effectiveness ratio of the therapeutic treatments used on HIV-infected patients, comparing the patterns based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) versus boosted protease inhibitors (PI/r), lopinavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir and the different nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors backbones (NRTI).

Methods: Ambispective, cohort study in a single institution. The patients were included in the study if they had been taking at least 3 antiretroviral drugs for at least 6 months. For the analysis of the effectiveness, HIV viral load and CD4+ counts and opportunistic infections were taken into consideration. The analyzed costs were direct as well as indirect. Cost, effectiveness and cost-effectiveness ratio were analyzed for each treatment pattern after 12 and 24 months from the beginning of the treatment.

Results: 128 patients were included in the analysis of effectiveness and cost-effectiveness ratio. The 128 patients received a total of 151 antiretroviral treatments grouped into 7 different patterns. Efavirenz, lopinavir/ritonavir and the combination of lamivudine (or emtricitabine) + tenofovir were the most used NNRTI, IP/r and NRTI, respectively. The analysis of the virological response does not show any differences of significant difference between the patterns based on EFV and those based on an IP/r, between LPV/r and ATV/r, nor between the different NRTI which form the structure of the antiretroviral pattern. Significant differences were only found in the long-term increase in CD4+ lymphocytes (after 24 months of treatment) between the different IP/r and the different drugs that form the nucleosidic structure: LPV/r was associated with a stronger long-term increase in

CD4+ lymphocytes than ATV/r ($p=0.039$), and the combination 3TC+ddl showed a smaller increase than the rest of the nucleosidic combinations ($p=0.002$). No differences in adherence and developed toxicity were found among the analyzed treatment patterns (except for the pattern which included estavudine), although bigger percentages of virological response were associated to better values of adherence to the treatment. The most frequent adverse effects were lipodystrophy syndrome and lipid toxicity. The use of efavirenz in connection with an IP/r brings an annual saving between 1,712 € and 2,456 € per patient. The most inexpensive IP/r is LPV/r, while the most inexpensive NRTI couple is lamivudine + zidovudine. The use of efavirenz in connection with an IP/r helps us save more than 20,000 € per patient after the first year of treatment, and more than 30,000 € after the second year of treatment. Lopinavir/ritonavir turns out as more cost-effective during the first year of treatment than atazanavir/ritonavir, but less so after the second year. The most cost-effective NRTI couple is lamivudine+zidovudine.

Conclusions: There are no differences in effectiveness between the different analyzed antiretroviral patterns, whereas there are differences in their associated costs, the direct cost which derives from the treatment pattern being the most impressive. The use of efavirenz turns out to be more cost-effective than the use of an IP/r. Lopinavir/ritonavir seems to be more cost-effective in the first 12 months of treatment, while atazanavir/ritonavir seems so after 24 months. The most cost-effective pattern is efavirenz+lamivudine+zidovudine.

RESUMEN

Introducción: Evaluar la efectividad, el coste y la razón coste-efectividad de los esquemas terapéuticos utilizados en los pacientes con infección por VIH, comparando las pautas basadas en inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN) versus inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r), lopinavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir y las diferentes parejas de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos (ITIAN).

Metodología: Estudio de cohortes ambispectivo. Los pacientes fueron incluidos en el análisis si habían recibido al menos 3 fármacos antirretrovirales durante un mínimo de 6 meses. Para el análisis de la efectividad se consideraron los valores de carga viral plasmática, linfocitos CD4+ y la toxicidad asociada. Los costes analizados fueron de tipo directo e indirecto. Se analizaron los costes, la efectividad y la razón coste-efectividad para cada pauta de tratamiento tras 12 y 24 meses del inicio de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 128 pacientes en el análisis del estudio. La mediana de seguimiento fue de 1.090 días. Los 128 pacientes recibieron un total de 151 tratamientos antirretrovirales agrupados en 7 pautas diferentes. Efavirenz, lopinavir/ritonavir y la combinación lamivudina (o emtricitabina)+tenofovir fueron el ITINN, el IP/r y los ITIAN más utilizados respectivamente. El análisis de la respuesta virológica e inmunológica no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las pautas basadas en EFV y las basadas en un IP/r, entre LPV/r y ATV/r, ni entre los diferentes ITIAN que componen el esqueleto de la pauta antirretroviral. Sólo se observaron diferencias significativas en el incremento de linfocitos CD4+ tras 24 meses de tratamiento entre los diferentes IP/r y los diferentes fármacos nucleosídicos. LPV/r se asoció con mayor incremento de

linfocitos CD4+ a largo plazo que ATV/r ($p=0,039$) y la combinación 3TC+ddl presentó menor incremento que el resto de combinaciones nucleosídicas ($p=0,002$). No se observaron diferencias en la adherencia y la toxicidad desarrollada entre las pautas de tratamiento analizadas (excepto en la pauta que contenía estavudina), aunque mayores porcentajes de respuesta virológica se asociaron a mejores valores de adherencia al tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron el síndrome de lipodistrofia y la toxicidad lipídica. La utilización de efavirenz frente a un IP/r produce un ahorro anual que varía entre 1.712 € y 2.456 € por paciente. El IP/r más económico es LPV/r y la pareja de ITIAN más económica es lamivudina+zidovudina. El uso de efavirenz frente a un IP/r permite ahorrar más de 20.000 € por paciente tras el primer año de tratamiento y más 30.000 € tras el segundo año de tratamiento. Lopinavir/ritonavir resulta más coste efectiva durante el primer año de tratamiento que atazanavir/ritonavir pero menos tras el segundo año. La pareja de ITIAN más coste-efectiva es lamivudina+zidovudina.

Conclusiones: No existen diferencias en la efectividad entre las diferentes pautas antirretrovirales analizadas, pero sí en los costes asociados, resultando el coste directo derivado de la pauta de tratamiento el de mayor impacto. La utilización de efavirenz resulta más coste-efectiva que la utilización de un IP/r. Lopinavir/ritonavir parece mostrarse más coste-efectiva en los primeros 12 meses de tratamiento y atazanavir/ritonavir tras 24 meses. La pauta más coste-efectiva es efavirenz+lamivudina+zidovudina.

1. INTRODUCCIÓN

1.1.-SITUACIÓN ACTUAL DEL GASTO HOSPITALARIO EN ESPAÑA:

El gasto farmacéutico del Sistema Nacional de Salud (SNS), que incluye tanto los productos prescritos mediante recetas médicas como el consumo de productos farmacéuticos en los hospitales, prácticamente duplicó su volumen entre 1999 y 2005¹. En la actualidad el gasto sigue incrementando, así, en el último mes de 2009 el SNS registró un gasto farmacéutico mensual próximo a 1.068 millones de euros, con un incremento del 5,20% con respecto al año anterior en Castilla La Mancha, según los datos remitidos por las comunidades autónomas a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Política Social².

El **gasto en farmacia hospitalaria** es el componente más dinámico del gasto farmacéutico, con tasas de crecimiento muy superiores al gasto en recetas médicas y al total de gasto farmacéutico (figura 1).

Figura 1: Evolución del gasto de los productos farmacéuticos en España. 1999-2005

Productos farmacéuticos: Recetas médicas y Farmacia hospitalaria (miles de euros)							
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Farmacia recetas médicas	6.218.679	6.803.871	7.347.240	8.044.451	9.015.874	9.632.055	10.240.539
Farmacia hospitalaria	1.164.490	1.361.063	1.544.151	1.834.020	2.119.507	2.435.963	2.808.067
Total gasto sector CCAA	27.284.460	29.615.697	31.726.580	34.592.600	38.578.408	41.811.352	45.618.384
% Recetas/ Total PF	84,23	83,33	82,63	81,43	80,97	79,81	78,48

En las cifras globales, no se incluyen las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla

Fuente: Grupo de Trabajo sobre Gasto Sanitario del Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005-2007

Dentro del gasto hospitalario, existe un incremento continuado del peso de la farmacia hospitalaria sobre el total del consumo intermedio hospitalario. A su vez, la farmacia hospitalaria tiene dos componentes: la dispensación ambulatoria y los pacientes ingresados, siendo el primer componente el principal

responsable del incremento del gasto hospitalario, que ha pasado del 3,1% del gasto hospitalario en 1999 a 7,6% en 2005¹.

Como puede observarse en la figura 2, el peso de los productos de dispensación ambulatoria sobre el gasto farmacéutico hospitalario, a nivel de las Comunidades Autónomas, osciló en 2005 entre valores ligeramente superiores al 30% en Cantabria y Asturias, hasta porcentajes superiores al 60% en Castilla La Mancha y Castilla León, Canarias, Andalucía, Cataluña y Madrid.

Figura 2: Evolución del gasto en dispensación ambulatoria en relación con el gasto en farmacéutico hospitalario en las Comunidades Autónomas

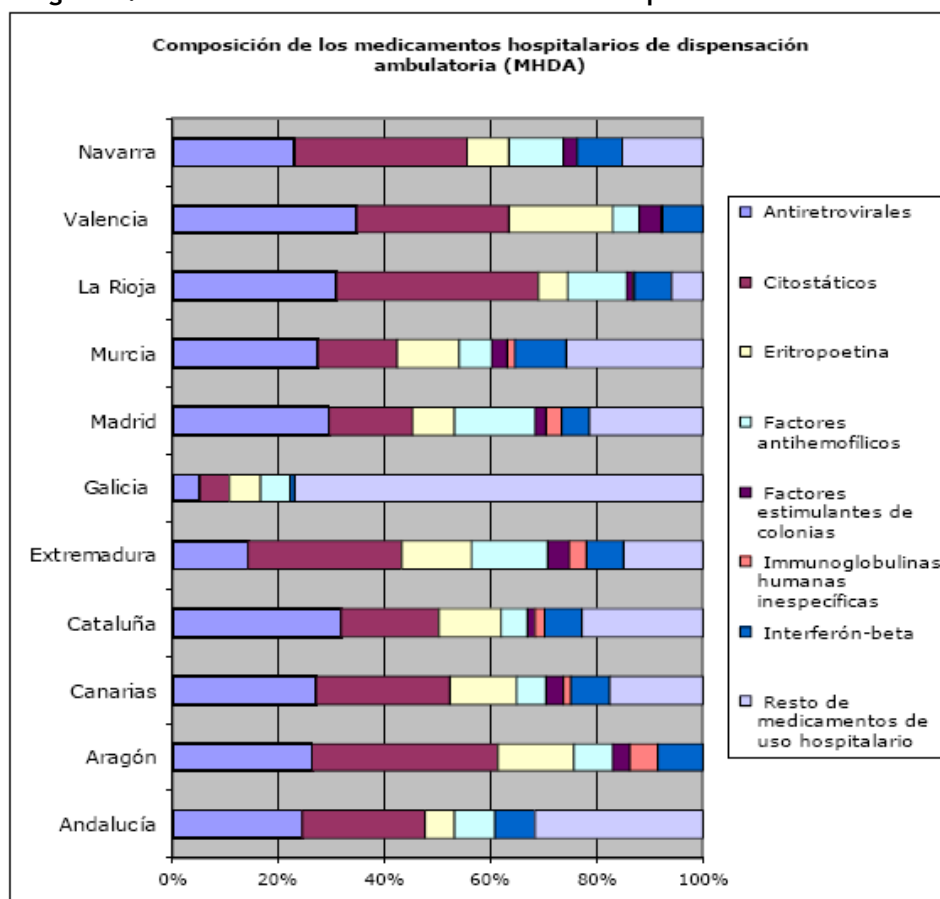
FARMACIA A PACIENTES EXTERNOS- Porcentaje sobre farmacia hospitalaria total							
	1.999	2.000	2.001	2.002	2.003	2.004	2.005
Andalucía	46,6	52,6	55,0	58,8	61,4	64,4	67,2
Aragón	27,6	30,0	43,4	47,3	47,7	49,9	49,2
Principado de Asturias	17,1	28,0	35,2	31,9	31,1	32,7	32,6
Islas Baleares	35,4	41,4	53,6	55,6	52,3	53,2	43,8
Canarias	47,5	52,8	54,1	58,2	58,4	60,8	61,6
Cantabria	17,9	19,0	22,7	23,9	24,0	24,0	31,6
Castilla-La Mancha	14,8	47,6	55,6	63,3	61,4	61,5	63,3
Castilla y León	17,3	42,6	56,9	61,5	62,9	66,3	67,8
Cataluña	54,8	59,2	61,3	63,5	66,9	68,0	73,1
Extremadura	7,2	17,5	43,3	42,6	42,6	62,6	53,8
Galicia	46,3	51,1	53,3	56,1	60,2	58,9	60,1
La Rioja	53,3	57,3	59,8	68,1	67,6	59,0	70,2
Madrid	17,2	25,1	37,7	33,4	34,6	71,9	72,6
Región de Murcia	27,8	33,7	40,9	51,7	53,9	55,6	65,3
C.Foral de Navarra	43,7	41,6	57,7	57,5	57,0	60,1	62,3
Pais Vasco	35,6	37,2	38,0	39,7	39,3	40,2	38,6
Comunidad Valenciana	26,6	26,6	34,1	35,3	35,7	38,4	40,8
Total (sin Ceuta y Melilla)	36,1	42,7	49,1	50,4	52,1	60,0	61,2

Fuente: Grupo de Trabajo sobre Gasto Sanitario del Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005-2007

Los medicamentos de dispensación ambulatoria (MHDA) comprenden una serie de especialidades farmacéuticas que deben ser prescritas por un médico adscrito a un hospital y que sólo pueden ser dispensados en las farmacias de los hospitales. Son clasificados como medicamentos de uso hospitalario (H) cuando su uso es autorizado en el SNS.

El análisis del gasto en productos de dispensación ambulatoria, revela la importancia relativa de los citostáticos y los antirretrovirales, los cuales suponen la mitad del gasto farmacéutico en MHDA, tal y como puede observarse en la figura 3.

Figura 3: Distribución de los medicamentos de dispensación ambulatoria



Fuente: Grupo de Trabajo sobre Gasto Sanitario del Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005-2007

El importante peso del gasto farmacéutico sobre el SNS hace necesario llevar a cabo estrategias de racionalización o contención del gasto sanitario, las cuales deben basarse en tres pilares: reforzar la calidad de la prestación farmacéutica, fomentar un uso adecuado de los medicamentos y garantizar la sostenibilidad del SNS.

Las iniciativas de racionalización se deben concentrar en ámbitos con alta demanda de recursos sanitarios y amplia variabilidad terapéutica, que

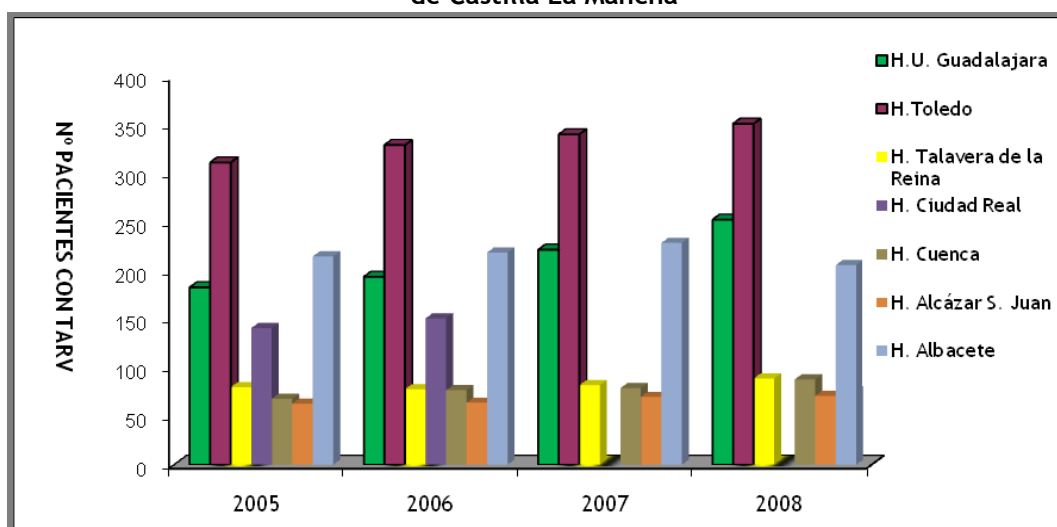
representen gastos hospitalarios importantes y en los que se espere que tanto a corto, medio y largo plazo generen mayores ahorros¹. Uno de estos ámbitos es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

1.2.- IMPACTO ECONÓMICO DE LA INFECCIÓN POR VIH:

La epidemia VIH/SIDA es un problema de salud pública, tanto por el número de personas infectadas como por el impacto social y económico asociado³, destacando en este último caso los elevados costes de adquisición de los fármacos antirretrovirales utilizados. Tratar a un paciente con infección por VIH con fármacos antirretrovirales (ARV) supone entre 9.500 y 10.000 euros anuales⁴.

El número de pacientes con infección por VIH tratados en los hospitales españoles con ARV se ha incrementado de forma considerable en los últimos años⁵. En nuestro medio, la Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha, podemos observar también esta tendencia creciente en los últimos cuatro años.

Figura 4: Número de pacientes en tratamiento antirretroviral en diversos hospitales de Castilla La Mancha



Fuente: Datos proporcionados por los Servicios de Farmacia Hospitalarios de los hospitales de Castilla La Mancha

Diversas circunstancias contribuyen al incremento de pacientes tratados, entre ellas destacan:

1. La infección por VIH ha dejado de ser una enfermedad mortal y se ha convertido en una enfermedad crónica que requiere tratamiento de por vida.

2. El inicio del tratamiento antirretroviral (TARV) en el paciente con infección por VIH se realiza en la actualidad de forma más temprana comparado con hace unos años. Esto es debido al aumento en la eficacia, seguridad y simplicidad del TARV, así como al margen de mejora en el aumento en la esperanza de vida.

Así, las recomendaciones con respecto al inicio del TARV realizadas a lo largo de los últimos años en las diferentes guías de práctica clínica nacionales e internacionales⁶⁻⁸ han variado sustancialmente (tabla 1) y actualmente avanzar la administración del tratamiento, sin esperar a una situación de inmunodepresión severa en el paciente, se ha visto que reduce en un 28% la tasa de desarrollo de SIDA y muerte de los pacientes con VIH^{9,10}.

Tabla 1.- Evolución de las recomendaciones de las guías de práctica clínica españolas en el inicio del tratamiento antirretroviral⁶⁻⁸

	LT CD4+ (células/μL)	Carga viral plasmática (CVP) (copias/mL)
1998	<500	>20.000
2000	<200	>55.000
2007	<200	>100.000
2009	<350	No es un factor importante

3. Incremento en la población inmigrante.

La proporción de casos de SIDA en inmigrantes ha ascendido de un 3% en 1998 hasta un 27,9% en 2008⁴. Estos casos suponen un tercio de los nuevos diagnósticos de VIH, procediendo fundamentalmente de Latinoamérica, África subsahariana, Europa oriental y occidental.

4. Mayor diversidad de medicamentos antirretrovirales.

Las nuevas familias de fármacos disponibles y las nuevas combinaciones menos tóxicas y menos complejas permiten plantear tratamiento incluso a pacientes en situación de fracaso virológico y posibilitan estrategias terapéuticas más individualizadas.

El progresivo incremento en el número de pacientes tratados, y por tanto en el coste de la infección por VIH, junto con la gran variabilidad de fármacos, el aumento constante de la utilización de recursos sanitarios y la mayor esperanza de vida de la población refuerzan la importancia de la redistribución del gasto sanitario y la racionalización del uso de medicamentos.

1.3.- UTILIDAD DE LOS ESTUDIOS FARMACOECONÓMICOS EN LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL:

1.3.1.- ASPECTOS FARMACOECONÓMICOS A CONSIDERAR:

En el campo de la terapéutica farmacológica y a medida que las alternativas para tratar la infección por VIH aumentan, es cada vez más importante evaluar el impacto que los medicamentos tienen sobre los costes globales.

La evaluación económica de medicamentos o la farmacoeconomía constituye una herramienta útil que puede ser aplicada para favorecer la racionalidad de la toma de decisiones en la elección de la terapia antirretroviral, al proporcionarnos información de aquellos medicamentos que tienen utilidad y de aquellos que no lo tienen o, al menos, no tanto como para justificar sus elevados costes.

Existe un conjunto de términos que deben ser conocidos y diferenciados para realizar un enfoque adecuado de la evaluación farmacoeconómica antirretroviral, estos son: *eficacia, efectividad y eficiencia*¹¹.

La *eficacia* es el beneficio o utilidad de un tratamiento para los pacientes de una determinada población bajo condiciones de uso ideales. Se fundamenta en los resultados de ensayos clínicos, es decir, en situaciones controladas.

La *efectividad* se encamina a los resultados obtenidos respecto a la población a la que va dirigido. Se apoya en el uso del tratamiento en la práctica habitual y por tanto, mide la utilidad. Lleva implícitos los conceptos de eficacia y aceptación.

La *eficiencia* hace referencia a la relación existente entre los resultados obtenidos con un tratamiento determinado y los recursos utilizados¹². La eficiencia supone conseguir un resultado concreto a partir de un mínimo de recursos o bien obtener el máximo beneficio de unos recursos limitados.

Por tanto, los estudios de evaluación económica de los medicamentos son un análisis de su eficiencia.

El uso de la farmacoeconomía en la toma de decisiones terapéuticas se está extendiendo entre los países europeos con el fin de conocer la eficiencia de las diversas estrategias terapéuticas financiadas por el SNS, destacando los contratos de riesgo compartido (*No cure, no pay*) para la financiación de fármacos en Reino Unido¹³, llevado a cabo por el organismo oficial NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) donde el precio final está vinculado de algún modo a cómo de bien funciona el fármaco en la población. En España diversos profesionales sanitarios, entre ellos la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), también han planteado nuevos modelos de organización y gestión de recursos¹⁴ para contribuir a garantizar la sostenibilidad

del SNS, en los cuales priman su carácter asistencial pero los factores económicos pesan cada vez más en la toma de decisiones.

Es importante tener en cuenta que para que un estudio sea considerado una auténtica evaluación económica debe cumplir dos **requisitos**¹⁵:

1. Analizar tanto los costes como los resultados o consecuencias del tratamiento.
2. Considerar dos o más alternativas y llevar a cabo una comparación entre ambas.

A nivel hospitalario realizar un estudio farmacoeconómico tiene utilidad¹⁶ porque permite:

1. Incluir las opciones terapéuticas más eficientes, las que producen mejores resultados para la salud en función de los recursos invertidos, una vez comparados los costes, riesgos y beneficios de las distintas terapias utilizadas¹⁷.
2. Una mejor redistribución de los recursos existentes en el hospital y aumenta la calidad asistencial.
3. Incorporar a los protocolos y guías de práctica clínica los medicamentos que presenten mejor relación coste/efectividad y/o calidad de vida.
4. Disminuir el gasto sanitario global.

Sin embargo, la farmacoeconomía no debe sobrevalorarse. En ningún caso, los datos que aporte deben eliminar la responsabilidad clínica o el juicio clínico necesario a la hora de tomar decisiones. Sencillamente, esos datos van a aportar calidad y consistencia a la decisión, sin olvidar que no hay nada inmoral en querer ser más eficientes, por el contrario, lo que no es ético es dejar de tener en cuenta la limitación de recursos¹⁸.

Para conocer qué tipo de estudio farmacoeconómico es el más adecuado para analizar la eficiencia del tratamiento antirretroviral debemos conocer cuáles son las características de los distintos tipos de estudios. En los estudios farmacoeconómicos los recursos siempre se miden en unidades monetarias. La diferencia entre ellos se basa en la forma en la que miden los resultados clínicos¹⁷:

1. Análisis coste-beneficio (ACB): los resultados se miden de la misma forma que los costes, en unidades monetarias.

Permite una comparación directa de los resultados con los costes, pudiendo determinar el valor neto del tratamiento por diferencia de ambas magnitudes.

El principal problema de este tipo de análisis es la dificultad de reducir todos los aspectos relevantes de los tratamientos terapéuticos a una magnitud monetaria.

2. Análisis coste-efectividad (ACE): los resultados se miden en unidades clínicas habituales.

Estas unidades van desde medidas de resultados intermedios de carácter clínico (carga viral plasmática, linfocitos CD4+, etc.) hasta medidas de resultado final (muertes evitadas, años de vida ganados, etc.).

El objetivo final es la obtención de un *ratio coste-efectividad* que exprese el coste por unidad de resultados asociado a cada alternativa terapéutica (coste por año ganado, coste por paciente indetectable, etc.).

3. Análisis coste-utilidad (ACU): utilizan los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como unidad de medida.

Es una modalidad del ACE que incorpora en una única medida las dos dimensiones relevantes del beneficio de un tratamiento: la mejora en la supervivencia y las ganancias en calidad de vida.

Permite mayor comparación entre diferentes estudios.

4. **Análisis de minimización de costes (AMC):** comparan los costes de las opciones terapéuticas con igualdad de resultados y permiten elegir la opción más económica.

Es un caso particular del ACE y es poco frecuente su uso debido a que es casi imposible encontrar dos alternativas con efectos exactamente iguales, utilizándose muchas veces el supuesto de esencialmente iguales.

Los estudios más adecuados para realizar evaluación farmacoeconómica de la terapia antirretroviral son los ACE y los ACU. Como hemos comentado anteriormente, los ACU incorporan en una única medida los dos aspectos más importantes del beneficio del tratamiento, la supervivencia y la calidad de vida. Analizar la supervivencia del tratamiento antirretroviral en la práctica clínica habitual es muy difícil ya que necesitaríamos un largo periodo de tiempo para ello. Por eso, parece más práctico analizar la eficiencia del tratamiento antirretroviral a través de análisis coste-efectividad, análisis que se verá con más profundidad en el siguiente apartado.

1.3.2.- ESTUDIOS COSTE-EFECTIVIDAD:

Para demostrar que un determinado tratamiento es una buena inversión en salud por su perfil favorable de coste-efectividad frente a otras alternativas farmacológicas, es necesario considerar:

- Los beneficios obtenidos con ese tratamiento cuando se utiliza en condiciones reales o de práctica clínica habitual, incluyendo la mejora en la calidad de vida del paciente.
- Todos los recursos asociados al uso de ese tratamiento, tanto el coste de su adquisición, como otros costes potencialmente evitados por su administración (días de hospitalización, medicación concomitante, tratamientos

de efectos adversos, pruebas complementarias efectuadas, analíticas realizadas, días de baja laboral evitados, etc.).

El análisis de efectividad es importante porque generalmente los resultados de efectividad suelen ser inferiores a los que se obtienen en los ensayos clínicos (eficacia), debido a la inclusión de nuevas variables que pueden modificar de forma significativa la respuesta. Entre ellas destacan las condiciones demográficas, clínicas y sociales de los pacientes, las características del seguimiento y la calidad de la atención sanitaria¹⁹.

El ACE se utiliza para comparar distintas alternativas terapéuticas que pueden ser sustitutivas entre sí y consiste en el estudio de los beneficios y los costes asociados a cada alternativa^{20,21}.

Los medicamentos con una mejor relación coste efectividad constituyen una inversión rentable para el SNS porque van a ayudar a controlar, e incluso a disminuir el gasto sanitario global y de modo más específico, el gasto sanitario de destinado a la asistencia especializada (al acortar el número de días de estancia hospitalaria y al disminuir el número de pruebas y exámenes complementarios, etc.).

Cuando se comparan alternativas terapéuticas es preciso recurrir al cociente incremental de los ratios coste-efectividad, denominado **coste-efectividad incremental (CEI)**¹⁹.

$$\text{CEI} = \text{Diferencia de costes} / \text{diferencia de resultados}$$

El CEI expresa el coste adicional que se precisa para conseguir una unidad adicional del efecto considerado (en el caso del análisis del TARV un paciente

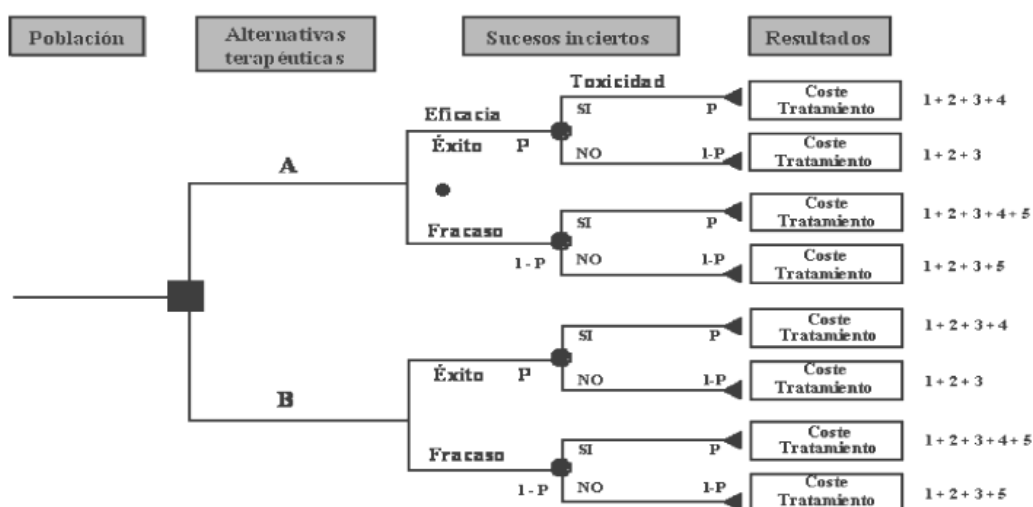
más con carga viral plasmática indetectable) si se emplea la alternativa más efectiva que la considerada de referencia. Se considera que una alternativa terapéutica es coste-efectiva cuando su CEI es menor que el coste del tratamiento alternativo.

Este valor ayuda a dimensionar el esfuerzo económico real que debe realizar el hospital y/o el sistema de salud y nos aporta un dato mucho más relevante que la simple comparación de los costes.

Se debe potenciar la disponibilidad de medicamentos que supongan un incremento en los beneficios, mientras que debemos rechazar aquellas alternativas que representen un incremento del coste y no aporten beneficios con significación clínica para el cuidado de la salud.

En los ACE prospectivos pueden ser de gran utilidad recurrir a los análisis de decisión¹⁹. Estos identifican todas las opciones disponibles y describen los resultados potenciales de cada uno de ellos mediante los denominados árboles de decisión (figura 5).

Figura 5: Árbol de decisión en un estudio coste-efectividad



Fuente: Domínguez-Gil A. Aspectos prácticos de la farmacoeconomía. 2005

1.3.3.- ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

La farmacoeconomía aplicada a la farmacoterapia para el VIH/SIDA, es considerada como un elemento más que contribuye a mejorar la prescripción racional de los antirretrovirales, lo cual implica una consideración del empleo eficiente de los recursos sanitarios. El gasto en los tratamientos antirretrovirales es grande, pero su valoración en términos de eficiencia permite conocer las combinaciones más efectivas y mejor toleradas para la salud del paciente, definiendo las mejores estrategias de tratamiento.

Existe una sólida evidencia de la capacidad del TARV de reducir ciertos eventos clínicos y epidemiológicos asociados al consumo de recursos²²⁻²⁵. Los estudios farmacoeconómicos que se han realizado manifiestan que, en países desarrollados, aumenta la supervivencia y los costes de salud, y además, cuando se incluyen las ganancias en la productividad del paciente, se produce un ahorro de costes desde la perspectiva de la sociedad²⁶. Sin embargo pocos estudios analizan el coste efectividad de las distintas estrategias terapéuticas utilizadas en la práctica clínica^{27,28}.

Para las diversas situaciones clínicas del paciente VIH existen diferentes alternativas de tratamiento de combinación antirretroviral, siendo los criterios de selección de las mismas muy variables. La elección debe individualizarse en cada paciente en base a sus potenciales ventajas e inconvenientes, teniendo en cuenta factores como la situación basal del paciente, adherencia, complejidad de la posología, efectos adversos a corto, medio y largo plazo, potenciales interacciones farmacológicas y futuras opciones terapéuticas que se reservan en caso de fracaso terapéutico⁶. A pesar de ello, es probable que, en determinadas situaciones como en el caso del paciente no tratado o en la situación de primer

fracaso terapéutico, pudiera incluirse el concepto de eficiencia en la selección del esquema de tratamiento antirretroviral a emplear.

Para poder evaluar la eficiencia del tratamiento antirretroviral es importante conocer las variables a utilizar para medir los resultados del tratamiento, así como los factores que pueden modificar dichos resultados y por tanto la eficiencia del tratamiento:

- **Análisis de la efectividad:** se valora la utilidad del tratamiento en la población real analizando la supervivencia de modo directo o indirecto (a través de variables intermedias como la CVP y los linfocitos CD4+) y la calidad de vida.

Es importante tener en cuenta que factores como la adherencia al tratamiento, el desarrollo de efectos adversos y la existencia de comorbilidades en el paciente pueden alterar la CVP y los CD4+ y por tanto la efectividad del TARV.

- **Análisis del consumo de recursos sanitarios y costes.**

Los costes asociados con la terapia antirretroviral²⁹ los podemos agrupar en:

a) *Directos:*

- . Coste de los fármacos antirretrovirales
- . Coste del cuidado ambulatorio: consultas ambulatorias médicas y farmacéuticas.
- . Coste de las pruebas de laboratorio: recuento de CD4+, carga viral, test de resistencia genotípica, recuento de células sanguíneas y bioquímica clínica de la sangre.
- . Coste de las hospitalizaciones.
- . Coste de los problemas relacionados con la medicación o las complicaciones.

b) *Indirectos:*

- . Coste de las ausencias del trabajo del paciente.
- . Coste de las faltas de productividad laboral de los familiares.

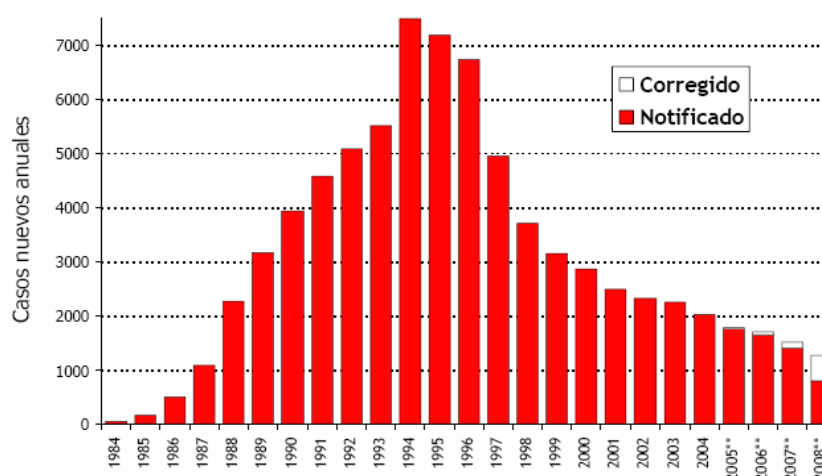
El estudio de todas estas variables nos permitirá seleccionar una pauta de tratamiento antirretroviral frente a otra, así como disminuir el consumo de recursos asociados, es decir hacer un uso racional y eficiente de los antirretrovirales. Todas estas variables se estudian detenidamente en el *Apartado 1.4.3. “Evaluación de la respuesta al tratamiento antirretroviral”*.

1.4.- INFECCIÓN POR VIH:

1.4.1.- DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA INFECCIÓN EN ESPAÑA:

Se estima que en España se diagnosticaron 1.283 casos nuevos de SIDA en el 2008, según las notificaciones recibidas hasta el 31 de diciembre de 2008 en el Registro Nacional de Casos de Sida³⁰, suponiendo un 16% menos respecto al 2007, y un 80% respecto a 1996, año previo a la introducción del TARV (figura 6). Desde el inicio de la epidemia en España se han notificado un total de 77.231 casos de SIDA.

Figura 6: Incidencia anual de SIDA en España. 2008



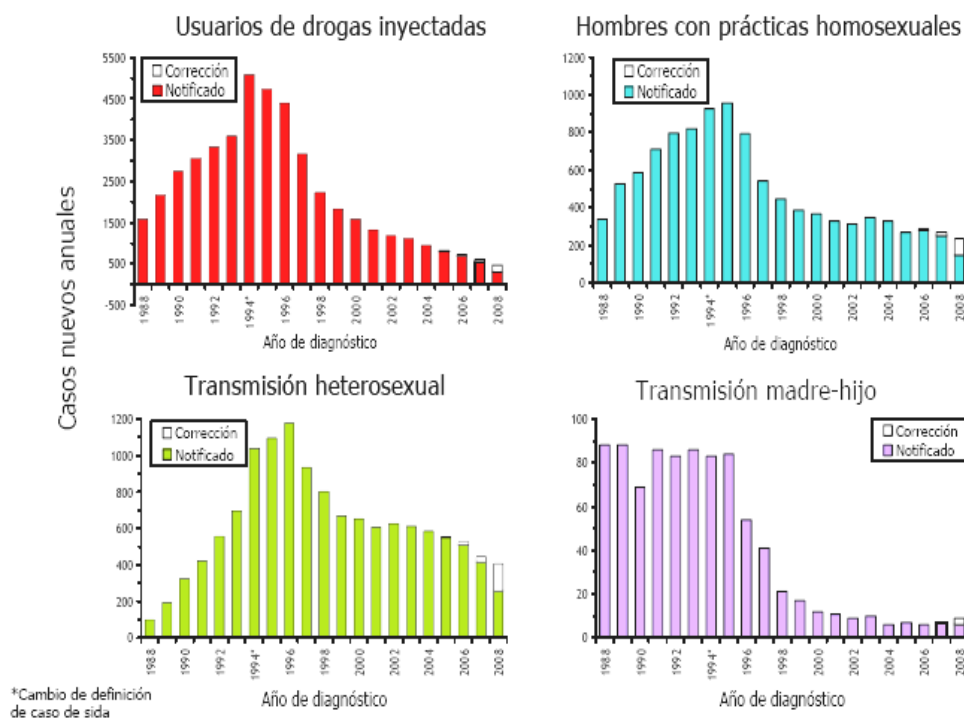
Fuente: Registro Nacional de SIDA. Actualizado 31 Diciembre 2008

La incidencia de SIDA es un indicador de la frecuencia y evolución de los estadios avanzados de la infección por VIH en la población. Este indicador es clave para evaluar la efectividad de los tratamientos, así como las intervenciones que tienen mayor impacto en la evolución del SIDA.

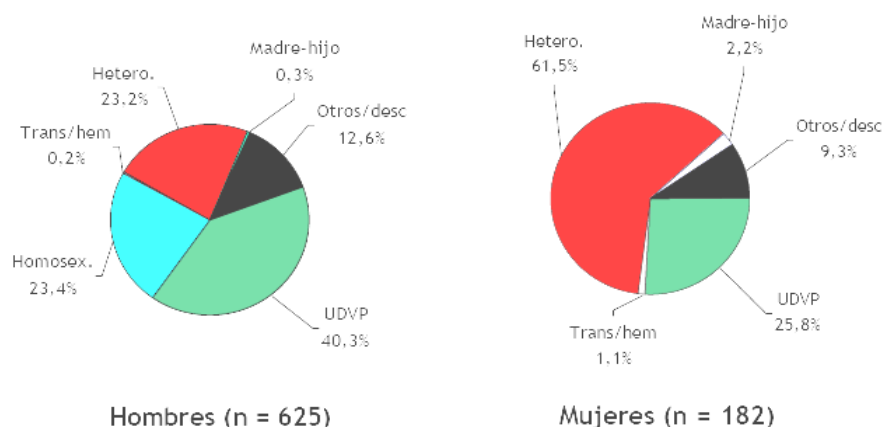
La infección por VIH es más frecuente en hombres que en mujeres (relación 3:1), pero la proporción de mujeres afectadas sigue creciendo, principalmente entre las más jóvenes e inmigrantes y la gran mayoría se infectan a través de relaciones sexuales no protegidas³¹.

La última encuesta hospitalaria en pacientes VIH/SIDA realizada³² indica que la edad media de los pacientes españoles con infección por VIH es de 41,9 años, siendo superior en los hombres (43) que en las mujeres (29). La presencia de personas VIH infectadas menores de 25 años es muy escasa (2,8%) y los pacientes de 50 años o más representan el 17,2% del conjunto, aumentando significativamente a lo largo de los últimos años debido al envejecimiento de la población VIH.

El patrón epidemiológico de transmisión de la infección ha cambiado en los últimos años: la vía parenteral ha dejado de ser la principal causa y actualmente la vía de transmisión mayoritaria es la sexual. Datos recientes³⁰ indican que un 31,8% de las infecciones se deben a relaciones heterosexuales no protegidas, un 18,1% a relaciones sexuales entre varones y un 37,1% a ADVP (figuras 7 y 8).

Figura 7: Casos de SIDA en España según la vía de transmisión. 2008

Fuente: Registro Nacional de SIDA. Actualizado 31 Diciembre 2008

Figura 8: Casos de SIDA diagnosticados en España por categorías de transmisión y sexo. 2008

UDVP: Usuarios de droga por vía parenteral

Fuente: Registro Nacional de SIDA. Actualizado 31 Diciembre 2008

El número de mujeres diagnosticadas de infección por VIH está aumentando, debido al peso creciente de la transmisión heterosexual, representando el 61,5% de los diagnósticos de SIDA notificados en 2008. Además

no hay que olvidar que las mujeres son más vulnerables a esta infección debido a factores biológicos, socioeconómicos y culturales.

En lo que respecta a la situación educativa, en el 2008 cerca del 60% de los pacientes con infección por VIH tenía un nivel educativo que no sobrepasaba los estudios de primaria³², variando la distribución entre las diversas categorías de transmisión. Entre los homosexuales el 70% tienen estudios secundarios o superiores, mientras que sólo el 40% de los infectados por vía heterosexual y el 30% de los ADVP superan la educación primaria.

Al analizar la situación laboral de los pacientes se observa un descenso de la proporción de personas sin empleo del 36,4% en el 2000 al 20,7% en 2008 y un aumento significativo del 41,6% al 48,4% entre las personas en activo³⁰.

El hecho de que España siga siendo uno de los países que tienen mayor incidencia de SIDA en Europa occidental, hace necesario centrar eficazmente las estrategias de tratamiento en la población con infección por VIH.

1.4.2.- TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE ALTA EFICACIA:

El TARV basado en la asociación de tres fármacos constituye el tratamiento de elección en la infección crónica por el VIH⁶. Los fármacos actúan de forma simultánea en distintas dianas del ciclo biológico del virus, produciendo una marcada y sostenida reducción de la replicación viral.

En diciembre de 2009 disponíamos de 23 fármacos antirretrovirales comercializados que pertenecen a seis familias diferentes (tabla 2). Además existen otros fármacos que se pueden usar mediante programas de acceso expandido y/o uso compasivo, ampliando las estrategias terapéuticas en los pacientes.

Con todos los fármacos existentes se pueden construir regímenes terapéuticos eficaces tanto en el paciente naïve como en las situaciones de fracaso virológico a las 48 semanas de tratamiento en un 70-80% de pacientes³³, situación que conlleva a que los pacientes que reciben TARV durante al menos seis años y alcanzan una cifra de linfocitos CD4+ superior a 500 células/ μ L tienen una mortalidad similar a la población general³⁴.

Tabla 2: Fármacos antirretrovirales comercializados en España a fecha 31 de diciembre de 2009.

GRUPO FARMACOLÓGICO	CLASE	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (ITI)	ANÁLOGOS NUCLEOSÍDICOS (ITIAN)	Abacavir (ABC)	Ziagen®
		Didanosina (ddl)	Videx®
		Emtricitabina (FTC)	Emtriva®
		Estavudina (d4T)	Zerit®
		Lamivudina (3TC)	Epivir®
		Tenofovir (TDF)	Viread®
		Zidovudina (AZT)	Zidovudina® Retrovir®
		Abacavir/Lamivudina	Kivexa®
		Emtricitabina/Tenofovir	Truvada®
		Zidovudina/Lamivudina	Combivir®
	NO ANÁLOGOS NUCLEOSÍDICOS (ITINN)	Efavirenz (EFV)	Sustiva®
		Etravirina (ETR)	Intelence®
		Nevirapina (NVP)	Viramune®
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)	Atazanavir (ATV)	Reyataz®	
	Darunavir (DRV)	Prezista®	
	Fosamprenavir (FPV)	Telzir®	
	Indinavir (IDV)	Crixivan®	
	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Kaletra®	
	Nelfinavir (NFV)	Viracept®	
	Ritonavir (RTV)	Norvir®	
	Saquinavir (SQV)	Invirase®	
	Tipranavir (TPV)	Aptivus®	
INHIBIDOR DEL CORRECEPTOR CCR5	Maraviroc (MVC)	Celsentri®	
INHIBIDOR DE LA INTEGRASA	Raltegravir (RAL)	Issentres®	
INHIBIDOR DE LA FUSIÓN	Enfuvirtide (T-20) (ENF)	Fuzeon®	

El tratamiento de elección en pacientes naive consiste en la combinación de: a) 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos + 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico (Efavirenz) ó b) 2 análogos de nucleósidos + 1 inhibidor de la proteasa potenciado⁶ (tabla 3). Las pautas que combinan tres análogos nucleosídicos son menos eficaces³⁵⁻³⁷.

Tabla 3: Combinaciones de tratamiento antirretroviral recomendadas según las guías españolas de tratamiento antirretroviral GESIDA 2009⁶

COMBINACIONES	PAUTAS POSIBLES		
Pautas preferentes ³⁸⁻⁴⁵	1 fármaco columna A + 1 fármaco columna B + 1 fármaco columna C		
	A	B	C
	TDF ABC	FTC 3TC	EFV LPV/r BID FPV/r BID ATV/r QD SQV/r BID DRV/r QD
Pautas alternativas ^{46,47}	AZT ddI d4T		NVP LPV/r QD FPV/r QD ATV
Pautas en caso de no poder usar IP ó ITINN	ABC + 3TC + AZT ± TDF Maraviroc + 3TC + AZT		
Pautas contraindicadas ⁴⁸⁻⁵²	AZT + d4T, FTC + 3TC ABC + 3TC + TDF ddI + 3TC + TDF d4T + ddI + ABC		

BID: Dos veces al día; QD: una vez al día; IP: inhibidor de la proteasa; ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo nucleosídico.

Aunque muchas de las pautas recomendadas tienen una eficacia similar, es importante destacar varios aspectos:

1. Las pautas de dos análogos nucleosídicos con lopinavir/ritonavir o efavirenz son las más experimentadas en caso de inmunodeficiencia avanzada ($CD4^+ < 100$ células/ μ L)⁵³⁻⁵⁹, obteniéndose mayores aumentos de $CD4^+$ en las pautas que incluyen lopinavir/ritonavir.

2. La eficacia virológica de las pautas con efavirenz parece ser superior que con algunos inhibidores de la proteasa (indinavir, nelfinavir, saquinavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir⁵³).

3. La alteración del perfil lipídico (fundamentalmente hipertrigliceridemia) es más acusada en las pautas que incluyen lopinavir/ritonavir que en las que incluyen efavirenz⁵³.

4. Aunque hasta ahora el esqueleto fundamental de la triple terapia era el fármaco no nucleosídico ó el inhibidor de la proteasa, estudios recientes señalan la importancia de la contribución del análogo nucleosídico a la pauta antirretroviral^{38,39,60}.

5. La combinación de un fármaco análogo nucleosídico, un fármaco no nucleosídico y un inhibidor de la proteasa no se recomienda como pauta de inicio por la mayor complejidad, toxicidad y por limitar futuras opciones en caso de fracaso^{6,7}.

Tras un primer fracaso (fracaso precoz), la mayoría de las guías recomiendan realizar este primer rescate (rescate precoz) con pautas triples que incluyan un inhibidor de la proteasa potenciado o un no nucleosídico (según el fármaco inicial) combinados con dos análogos nucleosídicos activos. Sin embargo, hay que tener en cuenta por un lado la toxicidad asociada a determinados análogos nucleosídicos y por otro lado que con el acúmulo de una ó dos mutaciones asociadas a derivados timidínicos la mayoría de los análogos nucleosídicos no tienen actividad plena⁶.

Cuando existe más de un fracaso terapéutico, las pautas de rescate avanzado deben incluir tres fármacos completamente activos y si esto no es posible, se debe diseñar un esquema de tratamiento que incluya dos fármacos plenamente activos y otros que conserven cierta actividad. Se recomienda,

siempre que sea posible, la introducción de al menos un fármaco de una nueva familia no utilizada previamente. Se desaconseja la doble potenciación del inhibidor de la proteasa en las pautas de rescate⁸.

Combinaciones de inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (ITIAN):

En la actualidad tenofovir y emtricitabina (TDF+FTC), abacavir y lamivudina (ABC+3TC) son las únicas parejas de análogos nucleosídicos que se presentan en combinaciones fijas de un solo comprimido, lo que facilita la adherencia del tratamiento.

Emtricitabina y lamivudina se consideran equivalentes terapéuticos.

La contribución del análogo nucleosídico a la pauta antirretroviral cobra cada vez más importancia, de ahí que sea fundamental conocer las particularidades de las diferentes combinaciones que puedan darse en la práctica clínica habitual:

- La pauta TDF+FTC es más eficaz virológica e inmunológicamente y presenta mejor perfil lipídico, menor riesgo de lipoatrofia y menor porcentaje de suspensiones por efectos adversos que la combinación AZT+3TC^{39,40,60}.
- La combinación ABC+3TC tiene una eficacia similar a AZT+3TC con menor riesgo de lipoatrofia y ha demostrado la no inferioridad frente a TDF+3TC cuando ambas se administran con LPV/r^{42,60}.
- El riesgo de fracaso virológico parece ser más elevado con la pauta ABC+3TC que con TDF+3TC cuando se combinan con ATV/r ó EFV en pacientes con CVP >100.000 copias/mL⁴³.
- La combinación ddl+3TC+EFV no es inferior a AZT+3TC⁴⁷.
- La combinación d4T+3TC es eficaz pero produce más alteraciones del metabolismo lipídico, lipodistrofia y neuropatía periférica que la combinación TDF+3TC³⁸.

- No se recomiendan las combinaciones d4T+ddl y TDF+ddl por toxicidad y menor eficacia virológica e inmunológica⁴⁸⁻⁵² y AZT+d4T por antagonismo.
- La combinación de AZT+3TC+ABC sólo debe ser utilizada cuando no pueda usarse una pauta con ITINN ó IP/r³⁷ por mayor porcentaje de fracaso virológico y progresiva acumulación de mutaciones.

Combinaciones que incluyan inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN):

Para el paciente que vaya a iniciar TARV por primera vez, las combinaciones de tratamiento que incluyan ITINN ofrecen ventajas sobre aquellas basadas en un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir por presentar menos interacciones farmacológicas, un perfil metabólico más favorable y un menor coste.

Además, debido a su baja barrera genética, los ITINN están más indicados en los pacientes sin tratamiento previo.

Por norma general se recomienda utilizar efavirenz frente a nevirapina, sobre todo en pacientes con CVP >100.000 copias/mL e inmunodeprimidos⁵⁵⁻⁵⁹.

Combinaciones que incluyan inhibidores de la proteasa potenciados:

Se define IP potenciado (IP/r) como la coadministración de un inhibidor de la proteasa con dosis reducidas de ritonavir.

Lopinavir/ritonavir es el fármaco que ha demostrado mayor capacidad de recuperación de linfocitos CD4+, independiente de la evolución de la viremia plasmática y está documentada la eficacia del cambio a LPV/r en los pacientes con respuesta discordante con recuperación inmune incompleta en presencia de supresión virológica⁶¹.

La principal ventaja que representan los IP/r es la alta barrera genética para el desarrollo de resistencias. Las pautas basadas en IP/r tienen un menor coste en resistencias y dejan un mayor número de fármacos activos tras el fracaso virológico que con las pautas basadas en ITINN⁶².

El perfil poco favorable de efectos secundarios (toxicidad gastrointestinal y alteraciones en el perfil lipídico) y la adherencia, son las principales limitaciones de uso, así como las causas principales de suspensión de los IP⁶³.

1.4.3.- EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

La situación clínica (progresión a SIDA o muerte), la cifra de linfocitos CD4+ y la carga viral plasmática (CVP) son los elementos básicos para monitorizar la efectividad del tratamiento⁶. Existe buena correlación entre las respuestas inmunológica, virológica y clínica (restauración en la inmunidad celular, retraso en la progresión y aumento de la supervivencia)^{64,65}.

Un tratamiento antirretroviral es efectivo si permite una supresión rápida y duradera de la replicación viral (CVP <50 copias/mL) y una recuperación del sistema inmunitario, deteniendo el progreso de la enfermedad.

El fracaso del TARV se puede entender desde tres puntos de vista: virológico, inmunológico y clínico. El fracaso inmunológico suele ir precedido de un fracaso virológico pero el fracaso clínico no siempre se asocia a fracaso virológico.

A continuación se exponen los elementos que nos monitorizan la efectividad del TARV: la respuesta virológica, inmunológica y clínica.

1.4.3.1.- Respuesta inmunológica:

La principal consecuencia patológica de la infección por VIH es la inmunodepresión, por ello, la recuperación inmune debe ser un objetivo principal del TARV.

Una vez que se ha conseguido inhibir la replicación viral con el TARV, se produce la progresiva elevación de los linfocitos CD4+ y la reconstitución inmunológica. Esta reconstitución lleva aparejada una disminución en la mortalidad asociada al VIH, así como una reducción en las infecciones oportunistas⁶.

La cifra de linfocitos CD4+ refleja muy bien la progresión del daño inmunológico de cada uno de los pacientes con infección por VIH, constituyendo el parámetro más importante para decidir cuándo iniciar tratamiento, y para conocer el riesgo de progresión clínica de la infección. La cifra de linfocitos CD4+ está relacionada con el riesgo de padecer infecciones oportunistas y señala el momento de iniciar profilaxis de dichas infecciones.

En los pacientes asintomáticos esta variable debe medirse cada 3-6 meses y ante variaciones importantes que puedan modificar la decisión terapéutica debe repetirse cada 3-4 semanas⁶. Debido a la variabilidad de la técnica ($\pm 20\%$), siempre debe repetirse el recuento de linfocitos CD4 antes de tomar una decisión terapéutica, especialmente en los TARV de inicio⁶⁶.

Además, no hay que olvidar que determinadas circunstancias biológicas pueden producir variabilidad en el recuento de CD4+, como son el momento del día o del año en que se realiza la prueba, la concurrencia de algunas infecciones virales o bacterianas y el uso de fármacos con efectos inmunomoduladores (corticoides)⁶⁷.

Las recomendaciones actuales respecto al TARV elaboradas por el Grupo Español de SIDA (GESIDA)⁶ recogen iniciar tratamiento en pacientes asintomáticos con cifras de CD4+ <350 células/ μ L. Si la cifra se sitúa entre 350 y 500 células/ μ L el tratamiento sólo se recomienda si el paciente presenta las siguientes comorbilidades: cirrosis hepática, hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP >10⁵ copias/mL, proporción de CD4+ <14%, edad superior a 55 años, riesgo cardiovascular elevado y nefropatía asociada al VIH.

Con las pautas de TARV actuales es posible la restauración del sistema inmune cuantitativa y cualitativamente independientemente de la inmunodepresión de partida^{68,69}. No existen suficientes datos que permitan definir cuál es la respuesta inmunológica adecuada, pero en general se admite que durante el primer año de tratamiento debe existir un aumento como mínimo de 50-100 linfocitos CD4+/ μ L⁷⁰. Incrementos anuales inferiores a 50 células/ μ L sugieren siempre una recuperación inmune incompleta.

El aumento de CD4+ es lento pero constante en el tiempo mientras el TARV es efectivo y la recuperación inmunológica es más difícil con una cifra basal de linfocitos CD4+ <100 células/ μ L^{71,72} y en la edad avanzada⁷³⁻⁷⁵. La viremia indetectable mantenida en el tiempo constituye un factor decisivo en la recuperación inmunológica^{73,76} independientemente del nadir alcanzado.

Se estima que en un 15-20% de pacientes en TARV y con correcta supresión virológica, no se produce una verdadera reconstitución inmunológica, manteniéndose una cifra de linfocitos CD4+ con un escaso o nulo incremento o incluso la cifra de linfocitos puede disminuir. Estos pacientes son conocidos como **discordantes inmunológicos** y presentan peor evolución clínica a medio y

largo plazo, que aquellos que consiguen una plena reconstitución inmunológica^{77,78}. Esta situación puede deberse a la existencia de carga viral detectable en tejido linfático por un TARV subóptimo, así como a la presencia de hipertensión portal (pacientes cirróticos^{79,80}) o a la toxicidad farmacológica entre otras causas.

En lo que respecta al tiempo en el que puede mantenerse la recuperación inmunológica, se ha observado⁸¹ que el incremento de CD4+ no se aplana al menos los primeros 4 años de tratamiento para ningún nivel basal de CD4+ y que con el uso de lopinavir/ritonavir como tratamiento inicial, se puede esperar un incremento progresivo de CD4+ hasta los 6,5-7,5 años de tratamiento eficaz⁸².

1.4.3.2.- Respuesta virológica:

El desarrollo de antirretrovirales cada vez más potentes y con dosificaciones más cómodas ha permitido que las guías de TARV, nacionales e internacionales^{6,7,8}, recomienden que el objetivo del tratamiento sea reducir la CVP por debajo de los límites de detección (CVP<50 copias/mL) en todos los pacientes, incluidos aquellos que han experimentado fracasos terapéuticos previos y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible.

La CVP es el principal parámetro para evaluar la eficacia del TARV, para definir su fracaso y para decidir cambios en el tratamiento⁶. Es conveniente medirla a las cuatro semanas de inicio del tratamiento y posteriormente cada 3-6 meses.

La CVP desciende rápidamente (1-2 log₁₀) al inicio del tratamiento y el nadir alcanzado a las 4-8 semanas, se correlaciona con la duración de la respuesta⁸³⁻⁸⁶. El TARV ha permitido que se obtengan CVP indetectables en aproximadamente el 70-80% de los pacientes tratados después de 48 semanas de

tratamiento³³. Cifras de CVP indetectables (<50 copias/mL) se correlacionan con ausencia de selección de mutaciones^{87,88} y mayor duración de la respuesta virológica⁸⁴.

En pacientes con CVP controladas se ha observado ocasionalmente brotes transitorios de viremia de bajo nivel (**blips**)⁸⁹, que vuelven espontáneamente a ser indetectables sin ningún cambio de tratamiento y que generalmente no se asocian con fracaso virológico⁹⁰⁻⁹³. El desarrollo de un proceso viral intercurrente o la vacunación pueden originar brotes transitorios de la CVP⁹⁴, siendo fundamental descartar estos procesos ante aumentos de CVP.

Se considera que existe **respuesta virológica** cuando la CVP es inferior a 50 copias/mL tras 16-24 semanas de inicio del TARV y **fracaso virológico** cuando se presenta cualquiera de las siguientes situaciones: a) CVP detectable a las 24 semanas de TARV; b) si tras alcanzar una CVP indetectable ésta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas⁶.

Ante un fracaso virológico se debe cambiar el TARV lo más rápidamente posible para evitar acúmulo de mutaciones y elevación de la CVP.

1.4.3.3.- Respuesta clínica:

A lo largo de la infección por el VIH los pacientes pueden pasar por distintas categorías clínicas, cuyas características quedan recogidas en las tablas 4 y 5.

Tabla 4: Clasificación de la infección por VIH propuestos por los CDC (1993)⁹⁵.

LINFOCITOS CD4+	CATEGORÍA CLÍNICA		
	A	B	C (SIDA)
> 500 células/μL (>29%)	A1	B1	C1
200-499 células/μL (14-28%)	A2	B2	C2
<200 células/μL (<14%) (SIDA)	A3	B3	C3

Tabla 5: Estadío clínico de la infección por VIH

CATEGORÍA A	CATEGORÍA B	CATEGORÍA C
<ul style="list-style-type: none"> . Infección primaria . Enfermos asintomáticos con/sin linfadenopatías generalizadas 	<ul style="list-style-type: none"> . Angiomatosis bacilar . Candidiasis oral . Candidiasis vulvo vaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento . Displasia cervical (moderada-grave) o carcinoma in situ . Fiebre >38°C o diarrea de más de 1 mes de duración . Leucoplasia oral vellosa . Herpes zoster: 2 episodios o 1 que afecte más de 1 dermatoma . Púrpura trombocitopénica idiopática . Listeriosis . Enfermedad inflamatoria pélvica . Neuropatía periférica . Otras complicaciones menores asociadas a la infección por VIH-1 	<ul style="list-style-type: none"> . Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar . Candidiasis esofágica . Carcinoma cérvix invasivo . Coccidioidomicosis diseminada . Criptococosis extrapulmonar . Criptosporidiasis con diarrea > 1 mes . Retinitis y/o Infección por CMV de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos . Encefalopatía por VIH . Infección por virus herpes simplex que cause úlcera mucocutánea > 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración. Histoplasmosis diseminada . Isosporidiasis crónica (> 1 mes) . Sarcoma de Kaposi . Linfoma de Burkitt , inmunoblástico o equivalente . Linfoma cerebral primario . Infección por MAC o M. Kansaii diseminada o extrapulmonar . TBC pulmonar, extrapulmonar o diseminada . Infección por otras micobacterias diseminadas o extrapulmonar . Neumonía por P. jiroveci . Neumonía recurrente . Leucoencefalopatía multifocal progresiva . Sepsis recurrente por especies de <i>Salmonella</i> no <i>typhi</i> . Toxoplasmosis cerebral . Wasting Síndrome

Como se ha señalado anteriormente, la respuesta clínica al TARV se mide por la progresión a SIDA o muerte de los pacientes. Los estudios de cohorte^{64,65} sugieren que existe una relación progresiva entre la inmunodeficiencia y el riesgo de muerte y/o progresión a sida. Comparado con los pacientes que empiezan TARV entre 200 y 350 CD4/ μ L, el riesgo de progresión está claramente aumentado en los pacientes que empiezan TARV por debajo de 200 CD4/ μ L. La evidencia más reciente sugiere que el riesgo de muerte y/o progresión a sida podría ser aún menor en los pacientes que empiezan TARV por encima de 350 CD4/ μ L^{10,96}.

Además, en un análisis realizado de diferentes estudios de cohortes⁹⁷ se ha observado que tienen más valor en la predicción de la progresión clínica a SIDA o muerte el valor de los linfocitos CD4+ y la CVP a los 6 meses de inicio del tratamiento que los valores basales.

La inmunodeficiencia está relacionada con la aparición de infecciones oportunistas (tabla 6) y tanto éstas como las neoplasias o el síndrome consuntivo asociado al VIH deben considerarse fracaso clínico al TARV. Las enfermedades oportunistas generalmente se producen en pacientes inmunodeprimidos y especialmente cuando la cifra de linfocitos CD4+ es inferior a 200 células/ μ L⁹⁸.

Las infecciones oportunistas han descendido desde la introducción del TARV, pero continúan siendo causa de morbilidad. En el periodo 2004-2008 la tuberculosis (TBC) de cualquier localización siguió siendo la enfermedad indicativa de SIDA más frecuente (28,2%), seguido de la neumonía por *P.jiroveci* (22,9%) y la candidiasis esofágica (14,1%)³⁰ tal y como se muestra en la figura 9. La neumonía bacteriana suele ser una de las principales causas de morbilidad en los pacientes VIH⁹⁹ y es una de las principales causas de ingreso hospitalario¹⁰⁰.

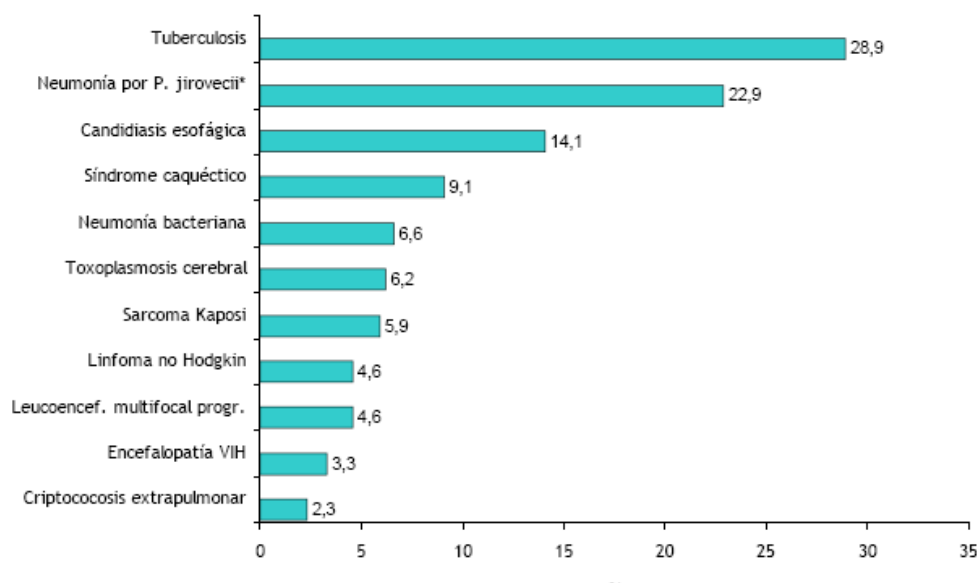
Las neoplasias asociadas más fuertemente al VIH son el sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin, el linfoma primario del SNC y el carcinoma invasivo de cuello uterino³⁰. Otras enfermedades neoplásicas asociadas son la enfermedad de Hodgkin, el cáncer anal, el cáncer testicular, el melanoma y otros cánceres cutáneos.

La incidencia de sarcoma de Kaposi y del linfoma primario del SNC ha disminuido gracias a la recuperación parcial del sistema inmune mediada por el TARV²², pero no ocurre así en el resto de neoplasias por presentar una patogenia compleja y multifactorial.

El TARV debe ser utilizado como parte del tratamiento en todos los pacientes con neoplasias relacionadas con el SIDA, por su efecto beneficioso tanto en la respuesta a la quimioterapia (QT), como en la supervivencia¹⁰¹.

Tabla 6: Tipo de infecciones oportunistas en el paciente VIH⁹⁸.

CLASIFICACIÓN	TIPO DE INFECCIÓN	CARACTERÍSTICAS
1. PARASITARIAS	<ul style="list-style-type: none"> . Pneumocystis jiroveci . Toxoplasma gondii . Leishmania donovani . Cryptosporidium parvum, Isospora belli, Microsporidia y Giardia lamblia 	<ul style="list-style-type: none"> . Neumonía . Encefalitis toxoplasmática . Leishmaniasis visceral (kala-azar) . Infección intestinal
2. FÚNGICAS	<ul style="list-style-type: none"> . Candidiasis orofaríngea y esofágica . Criptococosis . Aspergilosis . Micosis endémicas: histoplasmosis, penicilosis, coccidioidomicosis, blastomicosis y paracoccidioidomicosis 	<ul style="list-style-type: none"> . Placas blanquecinas en mucosa oral, lengua y orofaringe . Afectación del SNC en pacientes con CD4<100 . En fases avanzadas del VIH . En pacientes con <200 CD4+/μL. . Histoplasmosis y coccidioidomicosis son definitorias de SIDA
3. VÍRICAS	<ul style="list-style-type: none"> . Herpes simplex . Varicela o herpes zóster diseminado . Citomegalovirus . Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) 	<ul style="list-style-type: none"> . Genital y orolabial. Recurrencias . Independientes de los CD4 . En pacientes con CD4+<50 o sin TARV . Retinitis, colitis, esofagitis, neumonitis y afectación del SNC. . No existe ningún tratamiento eficaz. Sólo la adición de cidofovir al TARV parece controlar la infección.
4. MICOBACTERIANAS	<ul style="list-style-type: none"> . Tuberculosis (TBC) . Micobacterium avium Complex (MAC) 	<ul style="list-style-type: none"> . El inicio de tratamiento con 3 fármacos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) o 4 fármacos (añadiendo etambutol o estreptomycin) depende de las tasas de resistencia primaria a isoniazida (si >4% o desconocidas se utilizarán 4 fármacos). . Duración del tratamiento: 9 meses. Suplementar con vitamina B6. Si CD4 >200, buena respuesta clínica y se negativizan los cultivos puede acortarse a 6 meses. . Muchas interacciones farmacológicas con el TARV. . Principalmente si CD4+<50.
5. BACTERIANAS	<ul style="list-style-type: none"> . Neumonía . Sinusitis . Periodontitis . Gastroenteritis . Bacteriemia . Infección de piel/partes blandas . Sífilis . Angiomatosis bacilar 	<ul style="list-style-type: none"> . Aunque suelen producirse por bacterias habituales, pueden tener presentaciones atípicas. . Altas tasas de recidivas.

Figura 9 : Enfermedades diagnósticas de SIDA más frecuentes en España. 2004-2008

Fuente: Registro Nacional de SIDA. Actualizado 31 Diciembre 2008

1.4.4.- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO:

La utilización prolongada fármacos antirretrovirales se asocia con frecuencia a una serie de circunstancias que pueden limitar su eficacia a corto y largo plazo, destacando la adherencia, toxicidad, la aparición de resistencias farmacológicas, así como la existencia de comorbilidades en el paciente.

1.4.4.1. Adherencia (ADH):

La adherencia al tratamiento antirretroviral se define como “la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del TARV, permitiéndole mantener el cumplimiento riguroso del mismo con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral”⁶. Una incorrecta adherencia no solo implica omitir tomas sino también reducir por cuenta propia la dosis prescrita, no respetar intervalos o frecuencias de

administración correctas y no ajustarse a los requerimientos de conservación o administración en relación con las comidas.

La adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico, asociándose a mala respuesta virológica¹⁰², peor reconstitución inmune¹⁰³ y mayor riesgo de mortalidad¹⁰⁴. Se ha demostrado, que en terapias de inicio basadas en ITINN por cada 10% de incremento en el cumplimiento se observa un 10% más de pacientes que consiguen viremias indetectables sostenidas¹⁰⁵.

La relación de la adherencia con el desarrollo de resistencias depende de la familia a la que pertenecen los fármacos¹⁰⁶. En pautas basadas en inhibidores de la proteasa no potenciados aparecen resistencias incluso con altos niveles de cumplimiento; en pautas con no nucleosídicos las resistencias aparecen en pacientes poco adherentes o con interrupciones prolongadas de tratamiento y en el caso de los IP/r la aparición de resistencias es más difícil en cualquier nivel de adherencia. Por ello, se requiere una adherencia prácticamente perfecta, superior al 95%, en pautas basadas en análogos nucleosídicos ó inhibidores de la proteasa no potenciados¹⁰⁷, mientras que con niveles menores pueden conseguirse los objetivos terapéuticos en regímenes que incluyen no nucleosídicos ó inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir^{108,109}.

Existe una relación directa entre la adherencia al tratamiento y la calidad de vida^{110,111}, así, cuanto peor es la evaluación subjetiva por parte del paciente del estado de salud y del nivel de función física, psicológica y social mayor grado de incumplimiento a la medicación presenta. El aspecto relacionado con el tratamiento que más influye en el deterioro de la calidad de vida es el desarrollo de efectos adversos, fundamentalmente la lipodistrofia.

Debido a que los recursos necesarios anuales para tratar a cada paciente con TARV oscilan entre 9.500 y 10.000 euros y existe entre un 20% y un 50% de

pacientes con TARV activo que presentan una adherencia inadecuada al mismo¹¹²⁻¹¹⁵ la falta de adherencia debe considerarse como un problema de ineficiencia para el sistema sanitario público, ya que impide alcanzar la efectividad clínica del TARV.

Los factores que influyen en la adherencia al tratamiento pueden clasificarse en relacionados con el paciente, con el tratamiento y con el equipo asistencial y sistema sanitario¹¹⁶ (tabla 7).

Tabla 7: Factores que influyen en la adherencia al tratamiento antirretroviral¹¹⁶

PACIENTE		PERSONAL SANITARIO	TRATAMIENTO
Características	Actitudes		
<ul style="list-style-type: none"> . Ausencia de soporte social o familiar* . Nivel socioeconómico . Nivel educativo . Vivienda inestable . Consumo de drogas* . Alcoholismo* . Depresión ó comorbilidad psiquiátrica* . CVRS . Conocimientos y creencias acerca del tratamiento . Edad . Sexo . Raza . Idioma** 	<ul style="list-style-type: none"> . Desconfianza sobre eficacia del tratamiento . Hostilidad hacia los profesionales . Vergüenza (estigma social) . Temor a ef. adversos . Pesimismo sobre la evolución . Invulnerabilidad . Baja percepción de autoeficacia* . Insatisfacción con la atención sanitaria y relación sanitario-paciente 	<ul style="list-style-type: none"> . Interés por el tema . Satisfacción profesional . Estilo de comunicación . Actitud (distante /cordial) . Accesibilidad (consulta de dudas, problemas) . Prejuicios . Disponibilidad de recursos 	<ul style="list-style-type: none"> . Nº de fármacos* . Frecuencia de dosificación* . Duración del tratamiento* . Restricciones alimentarias* . Efectos adversos* . Intrusividad en el estilo de vida . Tipo de tratamiento antirretroviral

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

De todos ellos, los que han demostrado de forma más contundente estar relacionados con mayor dificultad para conseguir buena ADH son la ausencia de soporte social o familiar, el consumo de tóxicos (alcohol y/o drogas), las comorbilidades de carácter psicológico (ansiedad, depresión y estrés), el idioma, la baja percepción de la autoeficacia del tratamiento, el número de fármacos, la frecuencia de dosificación, la duración del tratamiento, las restricciones alimentarias y los efectos adversos asociados a los fármacos (principalmente la aparición de alteraciones morfológicas y/o metabólicas).

Para medir la adherencia deben utilizarse métodos combinados de fácil realización. Los métodos pueden clasificarse en directos e indirectos:

1. Métodos directos:

- *Concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales*

2. Métodos indirectos:

- *Valoración del profesional sanitario*¹¹⁷.
- *Sistemas de control electrónico de apertura de los envases (MEMS ó EDEM)*¹¹⁸.
- *Recuento de medicación*: calcula la adherencia según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ ADH} = \frac{\text{n}^\circ \text{ unidades dispensadas} - \text{n}^\circ \text{ unidades devueltas}}{\text{n}^\circ \text{ unidades prescritas}} \times 100$$

- *Registros de dispensación*: parten del supuesto que un paciente no será cumplidor si no recoge en los intervalos adecuados la medicación necesaria para cubrir el período de tratamiento para el que se dispensa la misma.

Dado que un valor aislado de adherencia no informa realmente del grado de cumplimiento del paciente, es más útil medir la adherencia cuando existen múltiples intervalos de dispensación, **ADH_{MID}**:

$$\text{ADH}_{\text{MID}} (\%): \frac{\text{n}^\circ \text{ días de dispensación acumulados}}{\text{n}^\circ \text{ total de días hasta la siguiente dispensación acumulados}} \times 100$$

Este método es relativamente objetivo, presenta aceptable especificidad y sensibilidad, buena correlación con los resultados

viroológicos¹¹⁹ y es económico, resultando altamente recomendable su aplicación rutinaria dada la centralización que existe de la dispensación de la medicación antirretroviral en las farmacias de los hospitales y a la existencia de aplicaciones informáticas que permiten explotar estos datos.

- *Cuestionarios*: valoraran el grado de adherencia en función de las respuestas contestadas a unas preguntas previamente definidas.

Es un método subjetivo, con baja sensibilidad y aceptable especificidad que ha demostrado correlación entre la adherencia autoreferida y la efectividad antirretroviral¹²⁰. Requiere pocos recursos y es asequible y adaptable a las características de cada hospital.

Es importante utilizar cuestionarios validados para comparar resultados de estudios de diferentes poblaciones. Entre los cuestionarios validados en la población española destacan el **cuestionario de adherencia SMAQ**¹²¹ y el SERAD; el primero es el más utilizado en los hospitales españoles y consta de seis preguntas, considerándose al paciente no adherente, si contesta positivamente a alguna pregunta cualitativa, o si deja de tomar más de dos dosis en la última semana o está más de 2 días sin medicación en los últimos 3 meses.

Los cuestionarios, los recuentos de medicación y los registros de dispensación del Servicio de Farmacia, sobreestiman la adherencia y los sistemas tipo MEMS la infraestiman. Es recomendable combinarse varios métodos para estimar la adherencia más real, considerándose un mínimo aceptable la asociación de un cuestionario validado y el registro de dispensación, obtenidos con una frecuencia trimestral¹¹⁶.

1.4.4.2. Toxicidad asociada al tratamiento antirretroviral:

La generalización del TARV ha dado lugar a la aparición de efectos adversos a corto, medio y largo plazo, específicos de un fármaco o comunes a cada familia⁶ (tablas 8 y 9), los cuales pueden modificar la eficacia del TARV y limitar su adherencia.

Las distintas manifestaciones clínicas de la toxicidad suelen presentarse de forma aislada y generalmente en los tres primeros meses de tratamiento, con excepción de la neuropatía, miopatía, acidosis láctica y lipoatrofia que suelen aparecer al cabo de meses o años.

Tabla 8: Efectos secundarios específicos de los fármacos antirretrovirales

EFFECTOS SECUNDARIOS ESPECÍFICOS	FÁRMACOS
Anemia	Zidovudina
Efectos retinoides (quelitis, xerosis, dermatitis, eczema, alopecia, prurito)	Inhibidores de la proteasa
Hiperbilirrubinemia	Atazanavir
Hiperpigmentación	Zidovudina
Nefrolitiasis	Indinavir y Atazanavir
Nefrotoxicidad	Tenofovir e Indinavir
Neuropsiquiátricos: a) Insomnio, confusión, agitación, ansiedad, depresión, cefalea y/o convulsiones b) Dificultad de concentración, amnesia, alucinaciones, sueños vividos y pesadillas, catatonía y/o euforia	Efavirenz y Zidovudina Efavirenz
Reacciones de hipersensibilidad	Abacavir, Nevirapina, Tipranavir, Darunavir y Fosamprenavir
Úlceras bucales y estomatitis	Zalcitabina

Fuente: Recomendaciones GESIDA. 2009

Los efectos secundarios que destacan por su frecuencia y/o potencial gravedad son el riesgo cardiovascular, la toxicidad hepática, la toxicidad renal y los trastornos neuropsiquiátricos.

Tabla 9: Toxicidad y manifestaciones clínicas asociadas al tratamiento antirretroviral

FAMILIA	TOXICIDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	FÁRMACOS CON MAYOR TOXICIDAD	PREVALENCIA
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos	Toxicidad mitocondrial	Neuropatía periférica Miopatía Cardiomiopatía Pancreatitis Esteatosis hepática y acidosis láctica Mielotoxicidad Lipoatrofia Hiperlipemia y resistencia insulínica	ddl, d4T AZT ddl, d4T ddl, d4T, AZT ddl, d4T, AZT d4T	20-40%
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleosídicos	Hipersensibilidad	Exantema cutáneo Afectación multiorgánica Fiebre	NVP	15-30%
Inhibidores de la proteasa	. Hiperlipemia . Resistencia a insulina . Lipodistrofia	. Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia . Diabetes mellitus . Lipoacumulación	Todos menos el ATV	25-50%
Inhibidores de la fusión	Inflamación dérmica local	Dolor Tumoración	T-20	60-70%
Todos	. Síndrome constitucional . Toxicidad gastrointestinal . Hepatotoxicidad		RTV, IDV, NFV, LPV/r, SQV, AZT, TDF AZT, ddl, d4T, NVP, RTV	

Riesgo cardiovascular (RCV) asociado al TARV:

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados más estrechamente al uso del TARV son las alteraciones lipídicas, la resistencia a la insulina y la lipodistrofia. La HTA, otro FRCV tradicional, parece estar asociado al uso de TARV durante un periodo superior a 5 años¹²² y se manifiesta como un incremento en la presión arterial sistólica.

La **dislipemia** es la alteración metabólica que se asocia con mayor frecuencia al TARV y se manifiesta fundamentalmente como un aumento de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos y descenso del colesterol HDL¹²³.

Se considera hipercolesterolemia un aumento en los valores de colesterol plasmático total superior a 200 mg/dL, hipertrigliceridemia un aumento superior a 200 mg/dL de los triglicéridos e hiperlipidemia mixta un aumento del colesterol total y triglicéridos superior a 200 mg/dL¹²⁴.

Los diferentes estudios epidemiológicos registran prevalencias de hipertrigliceridemia de aproximadamente un 60-100% en los pacientes con TARV y de hipercolesterolemia de un 10-70%.

Los análogos nucleosídicos y los inhibidores de la proteasa son los fármacos que mayor dislipemia inducen. De todos los IP, ritonavir es el que tiene mayor efecto lipídico y atazanavir es el fármaco que presenta perfil metabólico más favorable respecto a otros IP¹²⁵. Saquinavir una o dos veces/día, fosamprenavir una vez/día y darunavir tienen un efecto moderado sobre los lípidos, mientras que fosamprenavir dos veces/día, lopinavir y tipranavir son los que tienen mayor impacto, especialmente sobre los niveles de TG¹²⁶.

El análogo nucleosídico que más se asocia con el desarrollo de alteraciones metabólicas es estavudina, sobre todo si se administra junto con didanosina. Zidovudina se asocia a dislipemia en pacientes con lipoatrofia. Tenofovir es el fármaco de este grupo con perfil metabólico más favorable seguido de abacavir¹²⁶.

Los no nucleosídicos, especialmente nevirapina, tienen un perfil metabólico más favorable que los inhibidores de la proteasa.

Los fármacos antirretrovirales más modernos, como son los inhibidores de la fusión, los inhibidores de la entrada y los inhibidores de la integrasa, tienen poco efecto sobre el perfil metabólico.

La **resistencia a la insulina (RI)** y la diabetes mellitus tipo 2 son el segundo trastorno metabólico más frecuentemente asociado al TARV. Se

considera diabetes glucemias iguales o superiores a 126 mg/dL ó HbA1c igual o superior al 7%¹²⁴.

Indinavir y ritonavir a dosis plenas son los inhibidores de la proteasa que más se han relacionado con la aparición de RI; Lopinavir también puede inducir su desarrollo, pero el resto de IP tienen poco efecto sobre la homeostasis de la glucosa.

De los análogos nucleosídicos, estavudina y zidovudina son los que más se asocian al desarrollo de RI.

El **síndrome de lipodistrofia** (SLD) constituye uno de los efectos secundarios asociados al TARV más importante debido al impacto físico y psicológico que ocasiona y a que afecta a un 20-70% de los pacientes en tratamiento¹²⁷. Es un efecto limitante de la calidad de vida de los pacientes y consecuentemente de la adherencia al TARV¹²⁸.

El SLD consiste en una distribución anormal de la grasa corporal, que puede adoptar tres síndromes clínicos: lipoatrofia (LA) (pérdida de grasa en cara, glúteos y extremidades), lipohipertrofia (LH) (acumulación de grasa visceral en las regiones abdominal, dorso-cervical y mamaria)¹²⁴ y formas mixtas, sucediéndose LA y LH de forma simultánea o aditiva-secuencial. La lipodistrofia facial suele ser el síndrome más frecuente, presentándose en el 88,2% de los pacientes que reciben TARV en España³².

Los factores que en mayor medida se relacionan con su desarrollo son: el número de familias antirretrovirales recibidas, la duración del TARV, y sobre todo la toxicidad mitocondrial, mecanismo por el que algunos análogos nucleosídicos (estavudina, didanosina y zidovudina) favorecen la aparición de lipodistrofia¹²⁹. Tenofovir y abacavir han mostrado un efecto beneficioso sobre la recuperación de la grasa subcutánea. Entre los inhibidores de la proteasa, el uso de indinavir o nelfinavir se relaciona con mayor probabilidad de sufrir SLD.

Con respecto a los no nucleosídicos, hasta ahora parecían ejercer un efecto neutro, pero estudios recientes describen mayor desarrollo de LA con efavirenz que con lopinavir/ritonavir^{37,53}. Se desconoce si los inhibidores de la fusión ejercen algún efecto sobre el metabolismo del adipocito y con respecto a las nuevas familias no existen suficientes datos que posicionen su impacto en el desarrollo de SLD.

El diagnóstico es complejo y los métodos utilizados son muy variados: autovaloración del paciente y/o la valoración subjetiva por parte del médico con medidas antropométricas ó métodos diagnósticos (DEXA). En la práctica clínica sería deseable hacer una valoración objetiva de la composición corporal de todos los pacientes en el momento del diagnóstico de la infección por VIH, antes del inicio del TARV y después anualmente¹²⁴. El método de elección es el DEXA y para la determinación del acúmulo de grasa intraabdominal se recomienda la tomografía.

A pesar del mayor riesgo cardiovascular que pudiera existir con el uso de TARV, las ventajas del mismo son superiores a los efectos asociados y son en los clásicos FRCV donde se debe poner especial énfasis para prevenir y tratar los eventos aterioscleróticos¹³⁰.

Hepatotoxicidad:

Este término hace referencia a la elevación de transaminasas relacionada con la toma de fármacos, con cifras de alanin-transaminasa (ALT) mayores que de aspartato-transferasa (AST). El AIDS Clinical Trials Group (ACTG) establece como moderada la elevación de enzimas hepáticas superior a 5 veces el valor normal y grave cuando es 10 veces superior¹³¹. En pacientes con alteraciones basales de transaminasas se considera hepatotoxicidad moderada la elevación de

AST y/o ALT superior a 3,5 veces el valor basal y graves si es 5 veces superior¹³². El incremento de bilirrubina indirecta en pacientes con transaminasas elevadas indica hepatotoxicidad grave, independientemente de los valores de ALT o AST.

Entre el 5 y el 10% de los pacientes en TARV pueden desarrollar hepatotoxicidad a lo largo del tratamiento. Su relevancia se debe a que puede ser causa de suspensión del tratamiento, hepatitis clínica y excepcionalmente muerte.

Los principales mecanismos de este efecto adverso asociado al TARV son la hipersensibilidad y la toxicidad mitocondrial.

Los no nucleosídicos son los antirretrovirales que se asocian con mayor frecuencia a toxicidad hepática, aunque su intensidad suele ser leve-moderada, siendo raros los casos de hepatitis sintomática. Su incidencia oscila entre el 1 y el 20% por año de tratamiento¹³³. Pueden causar la toxicidad por un mecanismo de hipersensibilidad o por efecto tóxico directo tras la exposición prolongada.

La reacción de hipersensibilidad (RHS) sucede en los primeros meses de tratamiento y cursa con exantema cutáneo, con inicio en tronco y evolución hacia cara y extremidades. Es más frecuente con nevirapina que con efavirenz, particularmente en pacientes con cifras altas de CD4+, desaconsejándose su uso en mujeres con cifras superiores a 250 células/ μ L y en hombres con más de 400 células/ μ L debido a un mayor riesgo de hepatotoxicidad grave⁶. Nevirapina provoca elevación de transaminasas con mayor frecuencia, por daño hepático directo y acumulativo.

Los análogos nucleosídicos causan toxicidad hepática por un mecanismo de toxicidad mitocondrial e hipersensibilidad. El primero está asociado fundamentalmente a didanosina, estavudina y zidovudina. Se manifiesta como

esteatosis hepática microvesicular y la clínica es muy inespecífica (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso). A pesar de existir daño hepático grave, las transaminasas a veces no se elevan, y si ocurre es frecuente que los valores de AST superen los de ALT.

La RHS es especialmente frecuente en el abacavir (5%), entre el noveno día y las primeras 8 semanas del TARV¹³⁴. La determinación previa del alelo HLA-B*5701 a los pacientes candidatos a recibir ABC tiene un importante impacto en la incidencia de la RHS, ya que discrimina con precisión qué pacientes presentarán un elevado riesgo de presentar dicha complicación, y por tanto, no debe prescribírselos nunca ABC¹³⁵.

Los inhibidores de la proteasa potenciados que se utilizan en la actualidad y los antirretrovirales de otras familias tienen tasas de hepatotoxicidad más reducidas que los no nucleosídicos¹³⁴, presentando un buen perfil de seguridad hepática.

Se debe evaluar la cifra de transaminasas tras el primer mes de TARV y posteriormente cada 3-4 meses si no hay signos de hepatotoxicidad. La elevación grave de ALT obliga a suspender el TARV hasta que se recuperen las cifras basales¹³⁴.

Además se debe considerar que ante una elevación de transaminasas en un paciente en TARV hay que descartar el consumo abusivo de alcohol o drogas, hepatitis aguda viral o un evento oportunista. La hepatopatía crónica C ó B pueden cursar con fluctuaciones en las cifras de transaminasas no relacionadas con los fármacos. En pacientes que reciben fármacos activos frente al VIH la elevación brusca de enzimas hepáticas puede indicar el desarrollo de resistencias virales o el abandono de la medicación.

Nefrotoxicidad:

El uso de antirretrovirales tiene una incidencia favorable en la evolución de la nefropatía producida por el VIH¹³⁶, sin embargo el empleo mantenido de indinavir o tenofovir es un factor independiente de aparición de insuficiencia renal crónica (IRC)¹³⁷.

La nefrotoxicidad asociada a tenofovir se caracteriza por afectación del túbulo contorneado proximal que conduce al síndrome de Fanconi y se presenta clínicamente con diversos grados de hipofosfatemia, glucosuria, proteinuria e incremento del nivel plasmático de creatinina. La mayor parte de los pacientes que desarrollan nefrotoxicidad que suele evolucionar favorablemente tras la retirada de TDF, presentan uno o más factores de riesgo para la misma (IRC previa o concomitante, DM, HTA, coinfección con VHB y VHC, uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, edad avanzada, bajo peso corporal y CD4+ inferior a 50 células/ μ L)¹³⁸.

Se deben monitorizar los niveles plasmáticos de fósforo, el filtrado glomerular y la excreción urinaria de proteínas, glucosa y fósforo en los pacientes tratados con TDF. Así mismo, debería evitarse TDF en pacientes con insuficiencia renal, así como la administración concomitante con fármacos nefrotóxicos.

Indinavir y con menor frecuencia atazanavir producen nefrotoxicidad y se manifiesta como nefrolitiasis por depósito tubular de cristales⁶. La nefrotoxicidad asociada al resto de antirretrovirales no se ha descrito, o se han presentado únicamente en casos aislados¹³⁹.

Efectos adversos neuropsiquiátricos:

Mareo, somnolencia, insomnio, sueños vividos, confusión, ansiedad, despersonalización, agravamiento de problemas psíquicos subyacentes son síntomas neuropsiquiátricos presentes en más del 50% de los pacientes en

tratamiento con efavirenz⁶. Suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento, disminuyendo o desapareciendo dentro de los 2 meses de tratamiento y solamente un porcentaje muy pequeño de pacientes necesitan suspender el fármaco por la aparición de manifestaciones clínicas graves o invalidantes.

Se desaconseja el uso de EFV en pacientes con trastornos psiquiátricos mayores y se debe valorar individualmente el estilo de vida y la actividad del paciente antes de prescribirlo.

Entre los análogos nucleosídicos, zidovudina puede provocar síntomas neurológicos (confusión, agitación, insomnio y cefaleas), pero en mucho menor frecuencia que efavirenz (5% durante 1 año)¹⁴⁰. El efecto adverso más grave de este grupo de fármacos es la neuropatía periférica por didanosina, zalcitabina o estavudina.

1.4.4.3. Mutaciones de resistencias asociadas a los fármacos antirretrovirales:

El desarrollo de resistencias es inevitable debido a la exposición del VIH a la presión selectiva de los fármacos y a su continua replicación. No todas las mutaciones tienen la misma importancia: las denominadas “principales” están estrechamente ligadas a la aparición de resistencias y reducen la eficiencia virológica del virus (“fitness”) y las denominadas “secundarias” modifican la capacidad replicativa viral.

Entre los factores implicados en la adquisición de virus con mutaciones de resistencia destacan la infección por VIH-1 subtipo B, las conductas de riesgo (homosexuales y/o ADVP), mayor fitness viral y la mayor extensión del TARV en la población con infección por VIH¹⁴¹.

La presencia de mutaciones de resistencia primarias puede comprometer la eficacia del TARV de inicio, de modo que los pacientes necesitarán más tiempo para alcanzar CVP indetectable y presentarán fracasos más precoces que los que inician TARV con un virus salvaje¹⁴². En España diferentes estudios muestran una prevalencia del 10%-14% de mutaciones primarias^{143,144}, siendo la prevalencia de cepas con resistencia a los no nucleosídicos mayor que a los inhibidores de la proteasa en pacientes con infección reciente⁶.

Actualmente, está indicado realizar pruebas de resistencia en la práctica clínica en el momento del diagnóstico de la infección por VIH, antes de iniciar TARV si se difiere, a las mujeres embarazadas, en cada fracaso del TARV y en la profilaxis post-exposición⁶.

Las variantes resistentes se pueden detectar durante el TARV activo mediante técnicas fenotípicas o genotípicas, aunque ambas presentan como limitación la dificultad de detección cuando la población mutada es inferior al 20% de la población viral o la CVP es inferior a 1000 copias/mL¹⁴⁵. Los resultados de estas técnicas se deben interpretar teniendo presente los estudios previos de resistencia, la historia terapéutica y la adherencia.

Las diferentes mutaciones de los fármacos ARV quedan recogidas en la figura 10.

Figura 10: Mutaciones principales de resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa

transcriptasa inversa y de la proteasa																		
184		Thymidine Analog Mutations (TAMs)						Non Thymidine Analog Regimen Mutations						Multi-NRTI Resistance Mutations				
		41	67	70 ^r	210	215	219	65	70 ^r	74	75 ^r	115	69	151	62	75 ^r	77	116
Cons	M	M	D	K	L	T	K	K	K	L	V	Y	T	Q	A	V	F	F
3TC	VI							RN	EG				Ins	M	V			
FTC	VI							RN	EG				Ins	M	V			
ABC	VI	L	N		W	FY		RN	EG	VI	TM	F	Ins	M	V	I	L	Y
DDI	VI	L	N		W	FY		RN	EG	VI	TM		Ins	M	V	I	L	Y
TDF		L	N		W	FY		RN	EG		M	F	Ins	M	V			
D4T		L	N	R	W	FY	QE	RN			TM		Ins	M	V	I	L	Y
ZDV		L	N	R	W	FY	QE						Ins	M	V	I	L	Y

Non-Nucleoside RT Inhibitor (NNRTI) Resistance Mutations

	98	100	101	103	106	108	179	181	188	190	225	227	230	236	238
Cons	A	L	K	K	V	V	V	Y	Y	G	P	F	M	P	K
NVP	G	I	EP	NS	AM	I	DEF	CIV	LHC	ASE		LC	L		T
DLV	G	I	EP	NS	AM	I	DEF	CIV	LHC	E		C	L	L	T
EFV	G	I	EP	NS	AM	I	DEF	CIV	LHC	ASE	H	C	L		T
ETR ¹	G	I	EP				DEF	CIV	LHC	ASE		C	L		T

Protease Inhibitor (PI) Resistance Mutations

	23	24	30	32	33	46	47	48	50 ^r	53	54	73	76 ^r	82	84	88	90
Cons	L	L	D	V	V	M	I	G	I	F	I	G	L	V	I	N	L
ATV/r		I			F	IL	V	VM	L	L	VTALM	ST	V	ATFS	VAC	DS	M
DRV/r ⁶				I	F		VA		V		LM		V		VAC		M
FPV/r		I		I	F	IL	VA		V		VTALM	ST	V	ATFS	VAC		M
IDV/r		I		I	F	IL	V			L	VTALM	ST	V	AFTS	VAC	S	M
LPV/r		I		I	F	IL	V	VM	V		VTALM		V	AFTS	VAC		M
NFV	I	I	N		F	IL	V	VM		L	VTALM	ST		AFTS	VAC	DS	M
SQV/r		I					V	VM		L	VTALM	ST		AT	VAC	S	M
TPV/r ¹				I	F	IL	V				VAM			ATFS	VAC		M

LEGEND Mutations in bold have been shown to reduce in vitro susceptibility or in vivo virological response. Mutations in bold underline are relative contraindications to the use of specific PIs.

Fuente: Base de datos de la Universidad de Stanford¹⁴⁶

1.4.4.4. Comorbilidades presentes en el paciente:

La introducción del TARV ha permitido que más del 85% de los pacientes infectados por el VIH sobrevivan más de 10 años³¹. Este hecho unido a que el 13% de los pacientes atendidos en las consultas de los hospitales españoles son mayores de 50 años^{4,7}, hace que las comorbilidades no relacionadas con la enfermedad supongan un aspecto importante a tener en cuenta en el manejo cotidiano de estos pacientes ya que suponen actualmente las principales causas de muerte en la población con infección por VIH⁶.

1. Comorbilidad hepática:

La hepatopatía crónica por el VHB y sobre todo por el VHC es la comorbilidad más frecuente en los sujetos con infección por VIH en España, debido a que comparten vías de transmisión. Su relevancia se incrementa por la progresión a enfermedad hepática terminal, siendo una de las principales causas de muerte en las personas coinfectadas¹⁴⁷ y por aumentar la hepatotoxicidad del TARV de un 5% a un 10%. En el 2008, 50,8% de los pacientes presentaban coinfección con el VHC, siendo el 86,2% ADVP ó exADVP³².

En el paciente coinfectado por el VIH/VHC, la inmunodepresión derivada del VIH es la característica dominante, existiendo menos posibilidades de alcanzar una buena recuperación inmune con el TARV (aumento de 100 CD4+/ μ L sobre el tratamiento basal)¹⁴⁸. El VHC complica el manejo y el tratamiento antirretroviral por incremento de la hepatotoxicidad asociada a los fármacos¹³¹.

Aun así, la buena situación inmunológica, el control de la replicación del VIH y el TARV se asocian a menor velocidad de progresión hepática y menor riesgo de complicaciones y muerte global y por causa hepática en los pacientes con coinfección VIH/VHC¹⁴⁹.

En el paciente con coinfección VHC el TARV debería basarse en IP/r, a ser posible, por menor riesgo de progresión a fibrosis y de hepatotoxicidad asociada a los fármacos antirretrovirales. En el paciente con coinfección VHB sería recomendable utilizar tenofovir junto con lamivudina o emtricitabina¹⁵⁰.

2. Adicción a drogas por vía parenteral y/o tratamiento con metadona:

Los usuarios de drogas por vía parenteral plantean desafíos terapéuticos especiales, como la coexistencia de infección por VHC, VHB, tuberculosis, neumonías bacterianas recurrentes y enfermedades neurológicas, menor acceso al tratamiento antirretroviral, adherencia inadecuada al mismo, desarrollo del

síndrome de abstinencia a opiáceos o alteraciones del SNC secundarios al TARV y la presencia de interacciones farmacológicas complejas^{151,152}.

Aunque están poco representados en los ensayos clínicos sobre tratamiento antirretrovirales, los datos conocidos indican que cuando no están consumiendo drogas de forma activa, la eficacia del TARV en los ADVP es similar al de otras poblaciones. El tratamiento de la drogodependencia suele ser un requisito previo para conseguir resultados óptimos con el tratamiento antirretroviral.

La metadona es el tratamiento farmacológico más habitual en la adicción a opiáceos. Reduce el uso de la heroína, mejora la calidad de vida y se asocia con un menor empleo compartido de agujas. Sin embargo, hay que tener en cuenta las interacciones con los antirretrovirales, principalmente el síndrome de abstinencia a opiáceos, el aumento de la toxicidad o la reducción de la eficacia de los antirretrovirales¹⁵³. Los análogos nucleosídicos parecen no tener interacciones clínicamente significativas con la metadona.

3. Comorbilidad renal:

La alteración renal es una complicación frecuente en los pacientes con infección por VIH, variando desde una proteinuria asintomática o alteraciones electrolíticas (hiponatremia, acidosis metabólica e hiperkalemia) hasta la nefropatía asociada al VIH.

El fracaso renal agudo es más frecuente en los pacientes varones, con CD4+inferior a 200 células/ μ L, CVP superior a10.000 copias/mL, así como en pacientes con antecedentes de patología renal¹⁵⁴.

La nefropatía suele ser frecuente en pacientes con bajo recuento de linfocitos CD4+ y estadio avanzado de la infección¹⁵⁵.

Es importante ajustar el TARV según el grado de afectación de la función renal que presente el paciente.

4. Comorbilidad psiquiátrica:

Las alteraciones neuropsiquiátricas representan una elevada frecuencia (90%) en el paciente VIH y pueden producirse por la acción directa del virus, por las enfermedades oportunistas asociadas¹⁴⁰.

Entre las causas orgánicas más importantes de la enfermedad neuropsiquiátrica se encuentran la demencia asociada al VIH (que incluye lo que antes se conocía como “complejo demencia sida” o “encefalopatía VIH”) y los desórdenes cognitivo motores menores. Se estima que entre el 65 y el 80% de los pacientes VIH hospitalizados desarrollará algún tipo de desorden mental orgánico durante su hospitalización¹⁵⁶.

Se caracteriza por ausencia de síntomas cognoscitivos focales, como afasia, apraxia y agnosia. El uso de la Escala de Demencia-VIH para su diagnóstico es muy práctico, ya que mide las habilidades cognoscitivas y motoras y se puede hacer de forma ambulatoria¹⁵⁷.

La depresión es el desorden psiquiátrico más común en los pacientes infectados por VIH (22-45%). Su prevalencia es dos veces superior a la de la población general.

En los pacientes con comorbilidad psiquiátrica debe sopesarse los riesgos y beneficios de continuar o detener el TARV. Deberían utilizarse fármacos que penetran en el SNC para retardar o, en algunos casos invertir la progresión de la demencia asociada al VIH. Zidovudina, estavudina, lamivudina, abacavir y nevirapina penetran la barrera hematoencefálica eficazmente y los inhibidores de la proteasa (excepto indinavir) reducen la carga viral en el líquido cefalorraquídeo y mejoran las lesiones en la sustancia blanca¹⁴⁰.

5. Alteraciones del metabolismo mineral y óseo:

Existe una elevada prevalencia del descenso de la densidad mineral ósea en los pacientes con infección por VIH. Este fenómeno de osteoporosis-osteopenia puede incrementarse en el futuro a medida que aumente la edad de los pacientes infectados y su exposición acumulada al VIH y al TARV¹⁵⁸.

La fisiopatología aún no está aclarada, y se ha involucrado al propio VIH, al TARV o a la presencia de factores de riesgo clásicos.

Se aconseja una densitometría ósea a toda población de alto riesgo, según las recomendaciones del Grupo Español de Alteraciones Metabólicas en SIDA y la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (GEAM/SPNS)¹²⁴ a la población VIH que cumpla las siguientes características: edad avanzada, mayor tiempo de infección por el VIH y mujeres con menopausia.

6. Neoplasias no asociadas al VIH:

Actualmente las neoplasias no asociadas al VIH son una de las causas principales de muerte en pacientes VIH¹⁵⁹. Entre ellas destacan el cáncer pulmonar, mama, hígado, próstata, riñón y colon.

En estos casos, los hábitos de vida (tabaquismo y exposición al sol), la ausencia de una completa restauración funcional del sistema inmune y la coinfección por otros virus (VPH, VHB, VHC y VEB) juegan un papel esencial¹⁶⁰, aunque las cohortes DAD¹⁶¹, CASCADE¹⁶² y el ensayo clínico FIRST¹⁶³ ponen de manifiesto que existe una disminución progresiva de las enfermedades no SIDA a medida que aumenta la cifra de CD4+ y el riesgo es menor cuando se mantiene unos niveles de CD4+ superiores a 350 células/ μ L.

Las recomendaciones generales para la detección precoz del cáncer deben aplicarse también para el paciente VIH.

1.4.4.5. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS):

El hecho que el VIH se haya convertido en una enfermedad crónica hace que entre los principales objetivos del TARV esté también mejorar la calidad de vida de los pacientes con infección.

Existen diversas definiciones de CVRS, aunque la más extendida es la de Shumaker¹⁶⁴: “evaluación subjetiva de la influencia del estado de salud y el nivel de función física, psicológica y social sobre la posibilidad de alcanzar los objetivos de la vida”.

La CVRS debe incluir como mínimo los aspectos relacionados con:

- Los síntomas físicos relacionados con la enfermedad o el tratamiento de la misma (diarrea, dolor, etc).
- La función física: el cuidado personal, la realización de actividades físicas y el desempeño de roles (p. ej. el trabajo).
- La función psicológica: abarca desde el estado emocional (ansiedad y depresión) hasta el funcionamiento cognitivo.
- La función social: actividades e interacciones del paciente con amigos, familiares u otros.

Los estudios que han analizado cuáles son los determinantes de la CVRS en el paciente VIH, han identificado como principales determinantes a la afectación neurocognitiva¹⁶⁵, la depresión¹⁶⁶, la edad, el sexo femenino, la ADVP, el nivel de educación bajo, el nivel socioeconómico¹⁶⁷, el soporte social¹⁶⁸, el número de pastillas diarias y la hospitalización¹⁶⁹.

Para medir esta variable existen diversos cuestionarios estandarizados. En España los dos cuestionarios validados y específicos para el VIH son el MOS-HIV y el MQOL-HIV¹⁷⁰. En este estudio se utilizó el **cuestionario MOS-HIV**, por ser el cuestionario específico más utilizado en la evaluación del impacto de los tratamientos en los pacientes VIH. Contiene 30 preguntas que incluyen 11

dimensiones de salud: percepción general de la salud, dolor, función física, función de rol, función social, salud mental, energía/fatiga, preocupación por la propia salud, función cognitiva, calidad de vida y transición de la salud. Mayores puntuaciones representan una mejor calidad de vida.

1.5.- COSTE DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

El valor social de los medicamentos debe extenderse a todos los posibles efectos positivos sobre la salud (incluyendo la calidad de vida), sobre el bienestar de los pacientes (satisfacción con el tratamiento, comodidad y preferencias), así como a los posibles gastos individuales y sociales evitados (incluyendo las ventajas en productividad laboral)¹⁷¹.

Estimar el valor terapéutico añadido por un medicamento junto con los costes añadidos que conlleve su administración, es la pieza central para determinar el lugar del fármaco en el arsenal terapéutico y su superioridad (o no) respecto a medicamentos con similares aplicaciones.

Aunque las enfermedades infecciosas son consideradas globalmente como de coste moderado, la infección por VIH es una excepción, considerándose de alto coste por el elevado consumo de recursos terapéuticos y por los costes indirectos que suponen para el sistema sanitario¹⁷¹. Según los datos de los indicadores del Plan de Movilización Multisectorial frente al VIH/SIDA⁴, el coste anual de estos fármacos en el 2004 para el Sistema Nacional de Salud fue de 422 millones de euros, con un incremento interanual del 8,2% y como se ha comentado anteriormente los recursos necesarios para tratar a un paciente con fármacos antirretrovirales varía entre 9.500 y 10.000 euros.

Los diferentes costes asociados a la infección VIH/SIDA pueden clasificarse¹⁹ en:

1. Costes directos:

- a) Sanitarios: fármacos antirretrovirales, monitorización, pruebas diagnósticas, otros soportes farmacológicos, tratamiento de los acontecimientos adversos producidos por medicamentos, fracasos terapéuticos, tiempo del personal sanitario, hospitalización, etc.
- b) No sanitarios: transporte, servicios sociales, costes de familiares.

2. Indirectos:

- a) Capacidad productiva del paciente: pérdida de horas de trabajo, disminución salarial, impacto en la carrera profesional, etc.
- b) Capacidad formativa del paciente: pérdida de escolarización.

3. Intangibles: dolor, sufrimiento.

Las diferencias existentes en la política de adquisición de medicamentos entre los hospitales hacen que el precio sea una variable a considerar en los análisis farmacoeconómicos, sin olvidar que cada esquema de tratamiento antirretroviral presenta diferente perfil de reacciones adversas y que requiere un diferente manejo clínico y probablemente, un diferente consumo de recursos.

En el momento actual empezamos a disponer de múltiples pautas antirretrovirales de eficacia similar por lo que el coste de las diferentes pautas antirretrovirales comienza a cobrar importancia para poder establecer prioridades en su elección.

2. JUSTIFICACIÓN.

Actualmente, los recursos destinados al cuidado sanitario son limitados debido a que las necesidades sanitarias de la población crecen a una velocidad mayor de lo que lo hacen los recursos disponibles. Esto principalmente se explica por el envejecimiento de la población (la población anciana consume entre 4-5 veces más recursos que los jóvenes), la práctica de una medicina más agresiva, el desarrollo de nuevos medicamentos, generalmente más caros, la cronificación de las enfermedades, con la consecuente necesidad de tratamientos durante largos periodos de tiempo, y por la mayor demanda y acceso de la población a la atención sanitaria¹⁵.

En España la medicación antirretroviral es de uso hospitalario y todas las personas con infección por VIH tienen derecho a ella de forma gratuita. Actualmente la gran variedad de medicamentos antirretrovirales comercializados y en fase de investigación posibilita estrategias terapéuticas más individualizadas pero amplía la variabilidad de resultados en cuanto a progresión clínica, supervivencia, ingresos hospitalarios y costes asociados⁵.

La gran mayoría de los ensayos clínicos han comparado las distintas pautas desde el punto de vista de su eficacia virológica a corto y medio plazo (habitualmente menos de 96 semanas) y no están sustentadas en un diseño de “bioequivalencia” sino de “no inferioridad”. Existe por tanto una necesidad de comparar pautas de tratamientos antirretrovirales de eficacia probablemente similar, pero que pueden diferir en frecuencia o intensidad de efectos adversos (con el consecuente impacto sobre la adherencia), así como en la calidad de vida relacionada con la salud y en los costes.

En el Hospital Universitario de Guadalajara el coste anual del tratamiento antirretroviral en el 2008 fue de 1.765.351 euros (24% del total) con una media por paciente de 6.980 euros. Este coste tan significativo en un entorno de fuertes restricciones presupuestarias, hace necesario que nos planteemos una gestión correcta del gasto, realizando un análisis que vaya más allá de la simple comparación de costes, considerando los costes en función de los resultados conseguidos (eficiencia) por las opciones terapéuticas existentes siempre y cuando tengan una efectividad y durabilidad óptimas, tolerancias aceptables y sean fáciles de usar.

No hay que olvidar que en los últimos años se ha producido un importante avance en la terapia antirretroviral y continúa la investigación en este campo. Esto provoca por un lado una importante variabilidad en el manejo de fármacos antirretrovirales y por otro lado variación en las recomendaciones de tratamiento recogidas en las guías de práctica clínica según vayan publicándose nuevos ensayos clínicos y así, las terapias recomendadas en un determinado momento pueden quedar obsoletas al cabo de un tiempo.

Por ello, es importante plantearse periódicamente un análisis de diversas cuestiones:

- ¿Existe variabilidad en las pautas de tratamiento antirretroviral utilizadas en la práctica clínica diaria?
- ¿Presentan todas las pautas de tratamiento la misma efectividad?
- ¿La efectividad varía según las características particulares de cada paciente?
- ¿Algunos pacientes se podrían beneficiar más de un tipo de terapia antirretroviral que de otra?

- ¿Existen grandes diferencias en los costes de las diferentes pautas de tratamiento utilizadas?
- ¿Los elevados costes directos de determinados fármacos antirretrovirales se compensan con beneficios directos o indirectos?
- ¿Se corresponde el medicamento con la mejor alternativa posible? (eficiencia)
- Podemos incluir el concepto de eficiencia (relación coste/efectividad) en la indicación y/o selección del tratamiento antirretroviral?. ¿En qué tipo de pacientes?.

El estudio de una cohorte de población no seleccionada, “la población real”, con unos criterios de inclusión y exclusión ajustados a la práctica clínica, nos permitirá conocer el verdadero impacto de la terapia antirretroviral, tanto en pacientes con factores de mejor o peor pronóstico de evolución de su enfermedad.

Con el fin de conocer la efectividad, seguridad y costes asociados a la terapia antirretroviral en la población con infección por VIH tratada en Guadalajara se realizó el presente trabajo.

3. HIPÓTESIS.

Las pautas de tratamiento antirretroviral utilizadas en la práctica clínica, en pacientes con infección por VIH, presentan una efectividad similar, determinada mediante la respuesta virológica, inmunológica y clínica, pero un coste global y una relación coste-efectividad diferentes.

4. OBJETIVOS.

4.1.- OBJETIVOS PRIMARIOS:

- Analizar la efectividad, mediante el análisis de la respuesta virológica, inmunológica y clínica, del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH, determinando:

- El porcentaje de pacientes con CVP inferior a 50 copias/mL.
- El incremento de linfocitos CD4+ y el porcentaje de pacientes con respuesta inmunológica.
- El número de enfermedades oportunistas desarrolladas, la evolución a SIDA o muertes producidas.

- Comparar la eficacia virológica e inmunológica entre las pautas de tratamiento más utilizadas en la práctica clínica habitual durante el tiempo de realización del estudio:

- Efavirenz frente a lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir.
- Lopinavir/ritonavir frente a atazanavir/ritonavir.
- Parejas de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos: didanosina+lamivudina, estavudina+lamivudina, zidovudina+lamivudina y tenofovir+lamivudina (o emtricitabina).

- Estudiar los costes directos e indirectos asociados al tratamiento antirretroviral, analizando:

- Costes directos de los fármacos
- Costes del fracaso terapéutico
- Costes derivados de la hospitalización
- Costes de las consultas médicas y farmacéuticas

- Costes derivados de la pérdida de la capacidad productiva o formativa del paciente.
- Analizar la relación coste/efectividad de los esquemas de tratamiento de mayor uso en la práctica clínica habitual, determinando el parámetro coste-efectividad incremental.

4.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Analizar la variabilidad de los esquemas de tratamiento antirretroviral utilizados.
- Conocer las principales causas de discontinuación del tratamiento.
- Analizar la toxicidad asociada a las diferentes pautas de tratamiento.
- Analizar los factores que influyen de manera positiva y negativa en la respuesta virológica, inmunológica y clínica.

5. METODOLOGÍA.

5.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio de cohortes de base clínica de tipo hospitalario¹⁷², ambispectivo, con una única cohorte abierta o dinámica, de pacientes en tratamiento antirretroviral que son atendidos de forma continuada en las consultas de Medicina Interna del Hospital Universitario de Guadalajara. Al ser una cohorte abierta o dinámica los individuos pueden entrar en la cohorte en diferentes momentos de tiempo durante el periodo de estudio.

El estudio cumplió los requisitos éticos establecidos por las últimas directrices españolas¹⁷³ referentes a estudios postautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano. Por un lado, el estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Guadalajara (anexo I). Por otro lado, los pacientes seleccionados fueron informados de forma oral y por escrito de los objetivos de este estudio (anexos II) y acreditaron consentimiento mediante la firma del documento correspondiente (anexo III).

En todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes y se veló porque se cumpliera con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

La base de datos utilizada únicamente incluía un número identificativo del paciente y éste estaba dissociado a cualquier dato del mismo. Únicamente el investigador responsable conocía los datos que identificaban a los pacientes.

5.2.- ÁMBITO DEL ESTUDIO:

5.2.1.- LUGAR Y ÁMBITO DE ESTUDIO:

El estudio se realizó en los Servicios de Medicina Interna y Farmacia del Hospital Universitario de Guadalajara, centro sanitario del grupo II y de referencia en la provincia de Guadalajara como hospital general del Área de Salud.

5.2.2.- POBLACIÓN A ESTUDIO:

Pacientes con infección por VIH documentada asistida en el Servicio de Medicina Interna del hospital.

Criterios de inclusión:

- Tratamiento con fármacos antirretrovirales en el periodo de estudio.
- Edad igual o superior a 18 años.
- Estar recibiendo tratamiento antirretroviral en el periodo de estudio durante un mínimo de 6 meses.
- Disponer de datos clínicos y analíticos para poder valorar los objetivos establecidos.

Criterios de exclusión:

- Imposibilidad de seguimiento durante el periodo de estudio por múltiples abandonos del tratamiento.
- Mujeres embarazadas.

5.2.3.- TIEMPO:

El periodo de inclusión se estableció entre el 1 Enero de 2006 y el 31 Diciembre de 2007, ambos inclusive.

Todos los pacientes incluidos en el estudio tuvieron un seguimiento hasta el 31 de mayo de 2009 para que todos los pacientes pudiesen cumplir al menos 24 meses de seguimiento si tuvieran la oportunidad.

5.3.- RECOGIDA DE DATOS:

Los datos se recogieron mediante revisión de las historias de los archivos del hospital, revisión de las historias farmacoterapéuticas del Servicio de Farmacia (anexo IV), así como del programa informático de Dispensación a Pacientes Externos Farmatools® y la base de datos asistencial Sinapsis®.

5.3.1.- TAMAÑO MUESTRAL:

Dada la baja prevalencia de VIH en nuestro medio el número de pacientes susceptibles de ser incluidos en el estudio era reducido, y al ser un estudio en parte retrospectivo se decidió por parte del investigador ofrecer a todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión la posibilidad de formar parte del estudio. Esto condicionó que no fuera necesario la determinación del tamaño muestral.

5.3.2.- VARIABLES:

Se recogieron las distintas variables demográficas y/o epidemiológicas, clínicas, y terapéuticas de los pacientes en cuatro puntos temporales: basalmente (t=0), a los 6 (t=6), 12 (t=12) y 24 (t=24) meses del inicio de cada combinación antirretroviral.

○ Demográficas y/o epidemiológicas:

- *Edad* al inicio del estudio.
- *Sexo*.
- *Vía de contagio* de la infección por VIH: adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), relaciones heterosexuales de riesgo, relaciones homosexuales y transfusión sanguínea.
- *Situación laboral*: activo, invalidez temporal e invalidez permanente.
- *Nivel cultural*: sin estudios, estudios básicos (graduado escolar), estudios medios y estudios superiores (licenciatura o diplomatura).

○ Clínicas:

- *Estadio inmunológico* de la infección por VIH (clasificación CDC de 1993)⁹⁵:
 - Estadio 1: CD4 ≥ 500 células/ μ L
 - Estadio 2: CD4 200-499 células/ μ L
 - Estadio 3: CD4 < 200 células/ μ L
- *Infecciones oportunistas*.
- *Neoplasias asociadas al VIH*: displasia cervical, carcinoma in situ o carcinoma de cérvix invasivo, leucoplasia oral vellosa, sarcoma Kaposi, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt y carcinoma de recto.
- *Coinfección con VHB y VHC*, confirmadas mediante antígeno de superficie positivo en el primer caso y mediante serología positiva y PCR positiva del material genético viral en el segundo caso.
- *Hábitos tóxicos*: alcohol, tabaco u opiáceos.
- *Calidad de vida*, medida según el cuestionario de calidad de vida MOS-HIV (anexo V).

- *Comorbilidades* basales: insuficiencia renal crónica, diabetes e hipertensión arterial, hipercolesterolemia (colesterol plasmático total igual o superior a 200 mg/dL) y/o hipertrigliceridemia (triglicéridos plasmáticos iguales o superiores a 200 mg/dL)¹²⁴.
- *Éxitus y riesgo global de mortalidad*.

○ **Terapéuticas:**

- *Combinaciones de fármacos* antirretrovirales (pautas de TARV)
- *Fecha de inicio y de finalización* de cada pauta de tratamiento
- ***Durabilidad***, definida como el tiempo transcurrido desde el inicio de la pauta de tratamiento hasta su cambio, interrupción por abandono voluntario, éxitus o traslado del paciente a otro hospital o modificación de por lo menos uno de los componentes. Es decir, la fecha de inicio para el cálculo de la durabilidad no fue el 1 de enero de 2006, fecha de inicio del estudio, sino la fecha real en que se inició cada pauta, que podía ser anterior o posterior a la fecha de inicio del estudio.

Si la pauta de tratamiento se mantuvo durante todo el periodo de seguimiento se consideró durabilidad al tiempo transcurrido desde el inicio de la pauta hasta el 31 de mayo de 2009 (fecha de finalización del seguimiento de este estudio).

- *Líneas de tratamiento:*
 - Primeras líneas: tratamientos naïve
 - Segundas líneas: tratamientos de rescate precoz (tratamientos tras el fracaso de una primera línea de TARV).
 - Tratamientos de rescate avanzado: tratamientos tras el fracaso de al menos dos líneas de TARV.

- ***Motivos de discontinuación de la pauta de tratamiento:***

1. ***Toxicidad:*** cambio por sospecha de efecto adverso relacionado con el tratamiento.

Los efectos adversos se midieron de forma subjetiva u objetiva:

a) Efectos adversos medidos de forma objetiva: toxicidad lipídica, renal y hepática.

- ✓ Toxicidad renal: creatinina superior a 1,4 y fósforo plasmático inferior a 1,5.
- ✓ Toxicidad lipídica: colesterol plasmático >200 mg/dL y/o triglicéridos plasmáticos >200 mg/dL¹²⁴.
- ✓ Hepatotoxicidad:
 - . Moderada: elevación superior a 5 veces el valor basal de ALT y/o AST ó > 3,5 veces si existe alteración basal de las transaminasas^{131,132}.
 - . Grave: elevación superior a 10 veces el valor basal de ALT y/o AST ó > 5 veces si existe alteración basal de las transaminasas, así como incremento de la bilirrubina indirecta en pacientes con transaminasas basales elevadas^{131,132}.
 - . Hiperbilirrubinemia grado 3 ó 4: elevación de la bilirrubina total >2,5 veces el valor basal.

b) Efectos adversos medidos de forma subjetiva: toxicidad gastrointestinal (diarrea), alteraciones neuropsiquiátricas (mareo, pesadillas, alucinaciones, etc) y síndrome de lipodistrofia.

2. *Fracaso virológico*: CVP superior a 50 copias/mL tras seis meses de tratamiento antirretroviral⁶.

3. *Simplificación*: cambio de una pauta con la que se ha llegado a la supresión virológica por otra que permita reducir la complejidad de la misma.

4. *Otras causas*: embarazo (se consideró motivo de cambio pero a partir de ese momento se excluyó a la paciente del estudio), inicio de tratamiento con fármacos para la hepatitis C, etc.

No se incluyó como cambio de tratamiento modificaciones en la dosis o en la forma farmacéutica de los fármacos.

- **Adherencia**, medida según el test de adherencia SMAQ (anexo VI) y según el registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia. Se consideró paciente mal adherente aquel que cumplía las siguientes características:

a) Adherencia inferior al 95% según el registro de dispensaciones si la pauta de tratamiento incluía un inhibidor de la proteasa potenciado o efavirenz, e inferior al 90% si la pauta se basaba en la combinación de tres fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

b) Respondía positivamente a más de 2 preguntas del test SMAQ.

El test fue realizado en el Servicio de Farmacia al mes de iniciar el tratamiento, a los 3 meses y posteriormente según seguimiento del paciente.

- *Resistencias genotípicas* al tratamiento antirretroviral.
- **Efectividad** del tratamiento antirretroviral:
 - *Respuesta virológica*: porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/mL tras 12 y 24 meses de inicio del tratamiento.

La CVP se midió mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

- *Respuesta inmunológica*: incremento mínimo de 50 células/ μ L tras el primer año de tratamiento y de 100 células/ μ L tras el segundo año.

Si la situación inmunológica basal era buena (CD4+ >500) y esta se mantenía por encima de esa cifra tras 12 y 24 meses de tratamiento se consideró también como respuesta inmunológica.

Los linfocitos CD4+ se midieron mediante el citómetro de flujo FACScan de Becton Dickinson®, utilizando los reactivos CD4-FITC, CD8-PE y CD3-PercCP y la solución de lisis FACSLysing.

- Respuesta clínica: mortalidad y eventos oportunistas.
- **Fracaso al tratamiento**: presencia de cualquiera de las siguientes situaciones: fracaso virológico, fracaso inmunológico, toxicidad secundaria al tratamiento antirretroviral que motivaba el cambio de la pauta de tratamiento, abandono voluntario o éxitus.

Además se recogieron las siguientes variables:

- Ingresos hospitalarios
- Número de visitas a la consulta de Medicina Interna y a la Consulta de Atención Farmacéutica.
- Costes (anexo VII):

a) ***Directos:***

- *Costes de adquisición* de los fármacos antirretrovirales. Se utilizó el PVL (precio de venta del laboratorio) en euros de cada medicamento antirretroviral a fecha 31 de diciembre del 2008.

- *Costes del tratamiento del fracaso terapéutico:*

- Coste de la terapia antirretroviral de rescate.

Se refiere al coste directo asociado a la pauta antirretroviral que tenemos que utilizar cuando fracasa la pauta de tratamiento que estamos estudiando. El cálculo de este coste empieza el día en el que finaliza la pauta estudiada y termina el día 180 si se estudia el periodo t=6, el día 365 si se estudia el periodo t=12 y el día 720 si se estudia el periodo t=24.

- Coste de la determinación de la CVP extra sobre el protocolo.
- Coste de la determinación del estudio genotípico de resistencias.

Los costes de la determinación de la CVP y del test de resistencias se han obtenido de la información contable del Servicio de Microbiología

e incluyen el coste de los reactivos, el coste del material fungible y el coste del personal.

- *Coste de las consultas médicas y farmacéuticas.*
- *Coste de los ingresos hospitalarios.*

Estos dos últimos costes fueron proporcionados por el Servicio de Gestión Económica a través del sistema informático de contabilidad analítica del Hospital Universitario de Guadalajara y correspondieron al ejercicio del año 2008. Para su cálculo se realizaron los siguientes pasos:

. En el caso del *coste de las consultas farmacéuticas* se imputaron los costes de personal más los costes directos del Servicio de Farmacia (que incluían materiales fungibles, luz, etc) y se distribuyeron los correspondientes costes generales (mantenimiento, limpieza, dirección, etc). Desde esos valores y de acuerdo a los tiempos de dedicación de cada farmacéutico a la actividad de consulta se obtuvieron los resultados del coste de la consulta farmacéutica.

. En el caso del *coste de hospitalización* de los pacientes se procedió distribuyendo el coste del Servicio Clínico en el que se adscribía el paciente según el producto final obtenido de acuerdo al proceso clínico que motivó el ingreso codificado en CIE-9MC y su agrupación en GDR de modo que según el peso producido por ese GDR se produjo el coste.

Para llegar *al coste de una Unidad Asistencial* (Hospitalizaciones, Hospital de Día, Consultas, etc) se realiza un proceso previo de asignación de cualquier coste en el momento que se produce a una Unidad/Grupo Funcional Homologado (GFH) del Centro ya sea de tipo estructural, Servicio Central, etc. Una vez asignados todos estos costes se realiza un proceso de reparto o imputaciones basado en la actividad

realizada. De forma que el final todo el coste queda agrupado a las Unidades o GFH finales que son los Asistenciales. De aquí cada Unidad Asistencial determina el coste de cada producto realizado según sus actividades, ya sean éstas Consultas, Unidades de Día, Hospitalizaciones, etc. En este último caso, el coste de la hospitalización se distribuye según el peso medio producido por la complejidad de los pacientes atendidos y sus estancias, de modo que se pueden obtener desde el coste global de la hospitalización, al coste correspondiente a cada estancia y/o paciente según el GDR producido.

Para llegar al *coste de las consultas* el proceso es similar, ya que desde el coste de la Unidad Asistencial se produce una distribución que incluye el tiempo de los profesionales dedicados a esa tarea más los costes derivados de su actividad (pruebas complementarias de todo tipo solicitadas desde el dispositivo asistencial) y añadiéndoles los costes de reparto que le correspondan (mantenimiento, limpieza, luz, seguridad, etc).

b) **Indirectos:** costes derivados de la pérdida de la capacidad productiva temporal (IT) y/o permanente (IPe) o formativa de los pacientes por un proceso relacionado con la infección por VIH.

Se procedió a revisar los procesos de incapacidad temporal que cada paciente del estudio hubiese registrado durante el periodo de estudio. De cada uno de esos procesos detectados se analizaron si tales eventos tenían o no relación con el proceso de base que motivaba el estudio (infección por VIH) y por tanto incluían tanto procesos de IT relacionados por el diagnóstico, como efectos secundarios y tóxicos de la medicación, excluyendo los demás. Sin embargo, en el caso de la IPe fueron incluidos todos los procesos dado que la valoración del paciente para estas

prestaciones ha de ser global e integral, por lo que estos procesos de IPe incorporarían todos los procesos clínicos que conllevaran algún tipo de menoscabo.

De los episodios de IT se determinaron la duración de esos procesos y en cada caso la base reguladora aplicable ad hoc según el tiempo y contingencia (común o profesional). Estos datos fueron proporcionados por el Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS) con su autorización correspondiente (anexo VIII). A cada uno de estos datos económicos se le sometió a un factor de corrección hasta configurar el valor final en euros constante. Dicho factor incluía la inflación y tasa anual equivalente media (TAE) producidos durante el proceso del estudio. De igual modo se procedió en el caso de la incapacidad permanente, consignándole el valor real que el paciente a estudio percibía por ese motivo y actualizándolo a fecha del tiempo del estudio.

Para el **análisis coste-efectividad** se calculó la razón coste-efectividad para cada alternativa de tratamiento, es decir el *coste por unidad de efecto alcanzado* (CVP indetectable a los 12 meses y a los 24 meses de inicio el tratamiento), teniendo en cuenta el coste total (directo e indirecto), así como el *coste y la efectividad incremental*, definida como el coste de una de las opciones consideradas por unidad de efectividad adicional respecto a la opción alternativa.

5.4.- DEFINICIONES:

5.4.1.- RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

- **TARV:** Tratamiento antirretroviral de alta eficacia o gran actividad

Tratamiento compuesto por al menos tres fármacos antirretrovirales.

- **Pauta o esquema de tratamiento:**

Combinación de varios fármacos antirretrovirales.

- **Línea de tratamiento**

Orden de utilización de la pauta de tratamiento en el paciente.

- **Durabilidad**

Tiempo transcurrido desde el inicio de la pauta de tratamiento hasta su cambio, interrupción o modificación de por lo menos uno de los componentes.

- **Toxicidad**

Efecto adverso secundario a un fármaco antirretroviral desarrollado en el paciente.

- **Respuesta virológica**

Porcentaje de pacientes con CVP inferior a 50 copias/mL después de al menos seis meses de tratamiento antirretroviral.

- **Respuesta inmunológica**

Porcentaje de pacientes con incremento mínimo de 50 células/ μ L tras el primer año de tratamiento y de 100 células/ μ L tras el segundo año.

- **Fracaso terapéutico**

Presencia de cualquiera de las siguientes situaciones: fracaso virológico, fracaso inmunológico, toxicidad asociada al tratamiento antirretroviral que motiva el cambio de la pauta de tratamiento, abandono voluntario o éxitus.

- **Simplificación**

Cambio de una pauta de tratamiento con la que se ha llegado a la supresión virológica (CVP <50 copias/mL) por otra que permita reducir la complejidad de la misma.

5.4.2.- EXPRESIÓN DE LOS BENEFICIOS CLÍNICOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

- **Eficacia**

Beneficios obtenidos con un medicamento para los pacientes de una determinada población bajo condiciones de uso ideales. Se fundamenta en ensayos clínicos controlados, es decir, en situaciones controladas.

- **Efectividad**

Beneficios obtenidos con un tratamiento farmacológico cuando este se utiliza en condiciones reales o de práctica clínica habitual¹⁹.

- **Eficiencia**

Relación existente entre los resultados obtenidos por la utilización de un tratamiento y los recursos utilizados. Supone conseguir un resultado concreto a partir de una mínima utilización de recursos o bien obtener el máximo beneficio de unos recursos limitados.

5.4.3.- COSTES:

- **Coste-Efectividad incremental**

Coste adicional que se precisa para conseguir un paciente adicional con carga viral plasmática indetectable si se emplea una alternativa terapéutica diferente a la considerada de referencia.

5.5.- *ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:*

La fuente principal de información ha sido la base de datos Medline <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>. Esta fuente documental -producida por un organismo de reconocido prestigio, la “National Library of Medicine” de Estados Unidos- se ha convertido en el primer y mayor referente en medicina, ya que se trata de la base de datos más completa a nivel mundial, su contenido puede ser considerado fiable y riguroso, su grado de cobertura y exhaustividad es muy elevada y la información que recoge se encuentra muy estructurada y sometida a un tratamiento riguroso en cuanto al sistema de descriptores y de clasificaciones.

Antes de iniciar la búsqueda se elaboró una lista de descriptores generales y específicos, que definirían el contenido de la búsqueda, traduciendo al inglés y delimitando la búsqueda mediante la utilización de operadores booleanos y límites.

La búsqueda avanzada utilizando los descriptores incluidos en el tesoro MESH (Medical Subject Headings), es más precisa, pertinente y permitía un menor “ruido” documental, aunque es menos exhaustiva. Por ello, se optó por realizar la búsqueda en lenguaje libre en el campo de búsqueda básica, mediante términos

como: HAART, HIV, COST, EFFECTIVENESS, etc. En la ecuación de búsqueda se utilizaron las uniones de AND y OR para seleccionar la búsqueda.

Una vez efectuada la búsqueda y seleccionadas las referencias que mejor se ajustaban al tema de estudio se utilizó la opción *Related Articles* de Medline para consultar otros ítems relacionados con aquellos, lo cual permitió ampliar los resultados obtenidos.

Otras bases de datos utilizadas fueron Trip Database y Cochrane.

Igualmente a través de Medline, se realizó una búsqueda de los artículos, relativos a nuestro estudio, publicados por el primer autor de aquellos ítems de mayor interés incluidos en las revistas con mayor índice de impacto.

En las revistas que no se pudieron conseguir pero tenían el abstract se hizo referencia al contenido del mismo. También se obtuvieron copias de los artículos pertinentes a través de centros de documentación.

5.6.- ANÁLISIS DE LOS DATOS:

Los datos de los pacientes se introdujeron en una base de datos de Microsoft ACCESS 2000 y el análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS 15.0. Se consideró significación estadística si para un error tipo I el valor de p era menor a 0,05, utilizando siempre análisis de dos colas. El intervalo de confianza estimado fue en todos los casos del 95% (IC95%).

El análisis del objetivo principal, la efectividad virológica, se realizó por intención de tratar, considerando las pérdidas de seguimiento, debidas a abandonos voluntarios, desarrollo de toxicidad o éxitos, como fracasos. Cuando la ausencia de

datos en un tiempo determinado del estudio (12 ó 24 meses) con una pauta concreta, se debía a traslado del paciente a otro centro hospitalario, a simplificación de la pauta, estas pérdidas no se consideraron fracasos debido a que en el momento del traslado todos los pacientes presentaban buena respuesta virológica.

Este tipo de análisis da una idea más real de la efectividad del TARV en los distintos grupos de tratamiento que el análisis por datos observados, minimizando la manipulación de datos y la subjetividad.

La efectividad virológica se midió como la razón entre el número de sujetos con CVP indetectable en un momento de tiempo y el número de sujetos al que se le prescribió un tratamiento específico. Si no se disponía de datos de CVP de un sujeto en el periodo de estudio analizado o si se producía una pérdida de seguimiento por cualquiera de las razones comentadas anteriormente, estos sujetos se incluyen en el análisis pero no están indetectables. Cuando la pérdida de seguimiento no se consideraba fracaso, el sujeto no se consideraba como indetectable pero no se incluía en el análisis.

El análisis de la efectividad inmunológica se realizó según el tratamiento observado. Si un sujeto se pierde, no se dispone de la cifra de linfocitos CD4+, y este valor perdido es difícil reemplazarlo. Por ello, se mide el incremento de linfocitos CD4+ de los sujetos analizados en un momento de tiempo determinado y que por tanto se encuentran en tratamiento antirretroviral.

Las variables cuantitativas se describieron mediante la **mediana** con su intervalo intercuartílico (IIQ), por no seguir una distribución normal. Las variables categóricas se expresan en número y porcentajes.

La evaluación del **supuesto de normalidad** se realizó con las pruebas de *Kolmogorov-Smirnov* con la corrección de Lilliefors para muestras grandes y de *Shapiro-Wilks* para muestras pequeñas.

Las principales pruebas o modelos estadísticos utilizados, según el tipo de variable exposición y respuesta se reflejan en la tabla 10 y son las siguientes:

- **Prueba de X^2** : compara dos proporciones entre dos variables binarias o varias proporciones entre una variable binaria y una categórica.
- **Prueba de Fisher**: similar a la anterior pero más útil cuando las frecuencias absolutas son bajas.
- **Test de Student o la U de Mann-Whitney**: nos permite comparar variables continuas.
- Si las categorías a comparar son superiores a dos, empleamos el **test de la varianza (ANOVA)**. Para la aplicación de esta última prueba previamente se estudia la normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilks y la homogeneidad de varianza con el **test de Levene** (se consideraron homogéneas si $p > 0.05$).
- Para estimar el riesgo relativo de alcanzar el objetivo de tratamiento se utiliza la razón de ventaja (**odds ratio**) univariante mediante regresión logística de las variables estudiadas.

Tabla 10: Resumen de los principales modelos estadísticos

VARIABLE RESPUESTA	VARIABLE EXPOSICIÓN		
	BINARIA	CATEGÓRICA	CUANTITATIVA
BINARIA	Prueba de χ^2 Prueba de Fisher (comparación de 2 proporciones)	Prueba de χ^2 (comparación de varias proporciones)	Regresión logística binaria
CATEGÓRICA			Regresión logística multinomial
CUANTITATIVA CONTINUA	t de Student-Fisher U de Mann-Whitney (comparación de 2 medias)	Análisis de la varianza (ANOVA) Kruskal-Wallis (comparación de varias medias)	Regresión lineal simple

6.- RESULTADOS

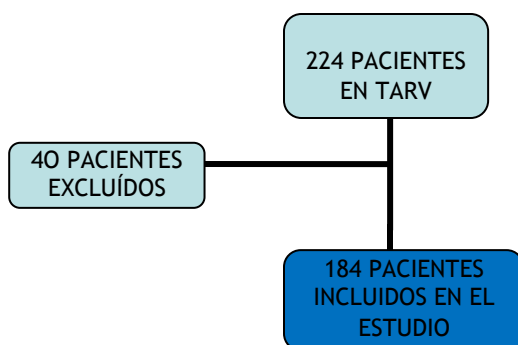
6.1.- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN INICIAL:

En el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2007 un total de 224 pacientes recibieron tratamiento antirretroviral en el Hospital Universitario de Guadalajara.

De este total, 40 pacientes (17,86%) se excluyeron del estudio por diversas razones:

- Abandono del tratamiento antirretroviral en un tiempo inferior a seis meses tras su inicio: 13 (32,5%).
- Abandonos voluntarios de tratamiento durante el periodo de estudio, que impedían realizar un seguimiento adecuado del paciente: 12 (30%).
- Falta de datos bioquímicos por ausencia continuada en los controles analíticos: 13 (32,5%).
- Infección por VIH-2: 2 (5%).
-
- El total de pacientes incluidos en el estudio fue de 184.

Figura 11: Selección de pacientes



Las características demográficas y clínicas de los 184 pacientes seleccionados (población inicial) se recogen en la tabla 11.

Tabla 11a: Características basales de la población inicial (184 pacientes).

VARIABLES	N (%)
Número de pacientes	184
Sexo	
- Hombres	131 (71,2)
- Mujeres	53 (28,8)
Edad*	40 (36,25-44)
País de procedencia diferente de España	25 (13,6%)
Nivel educativo:	
- Sin estudios	8 (4,3)
- Estudios básicos	106 (57,6)
- Estudios medios	37 (20,1)
- Estudios superiores	33 (17,9)
Situación laboral:	
- Activo	105 (57,1)
- Pensionista	33 (17,9)
- Incapacidad temporal	46 (25)

* Las variables cuantitativas están expresadas en medianas con su intervalo intercuartil (IIQ)

Un 71,2 % de la población estudiada eran varones y la mediana de edad fue de 40 años. 15 pacientes (8,15%) presentaban una edad igual o superior a 50 años y 2 (1,1%) menor a 25 años. 25 pacientes (13,6%) eran inmigrantes.

Un alto porcentaje (57,6%) presentaban un nivel de estudios básico, un 20,1% estudios medios y un 17,9% estudios superiores; solamente 8 pacientes (4,3%) carecían de estudios.

Más de la mitad de los pacientes (57,1%) se encontraban en situación laboral activa y un 25% presentaban incapacidad temporal secundaria a un proceso relacionado con la infección por VIH.

Tabla 11b: Características basales de la población inicial (184 pacientes).

VARIABLES	N (%)
Hábitos tóxicos:	
- Tabaco	120 (65,2)
- Alcohol	40 (21,7)
- Opiáceos	36 (19,6)
- Tabaco y alcohol	25 (13,6)
- Tabaco, alcohol y opiáceos	14 (7,6)
Tratamiento concomitante con metadona	6 (16,7)
Vía de transmisión del VIH:	
- Adicción a drogas por vía parenteral	102 (55,4)
- Relaciones homosexuales	20 (10,9)
- Relaciones heterosexuales de riesgo	61 (33,2)
- Transfusión sanguínea	1 (0,5)
Comorbilidades:	
- Infección por VHC	91 (49,5)
- Infección por VHB	66 (35,9)
- Infección por VHC + VHB	45 (24,46)
- Patología psiquiátrica	59 (30,07)
- Hipercolesterolemia	12 (6,52)
- Hipertrigliceridemia	22 (11,96)
- Hiperlipidemia mixta	17 (9,24)
- Hipertensión arterial	10 (5,43)
- Diabetes ó Hiperglucemia	7 (3,80)
- Insuficiencia cardíaca	5 (2,72)
- Insuficiencia renal	6 (3,26)

VHC: Virus de la hepatitis C; VHB: Virus de la hepatitis B

El hábito tóxico mayoritario fue el consumo de tabaco (65,2%), seguido del consumo de alcohol (21,7%) y opiáceos (19,6%). 14 pacientes (7,6%) eran consumidores de alcohol, tabaco y opiáceos conjuntamente. De los 36 pacientes consumidores de opiáceos, 1 paciente había iniciado el consumo después del diagnóstico de la infección por VIH y 6 (17%) recibían tratamiento farmacológico para la deshabituación con metadona.

La principal vía de transmisión del VIH fue la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), observándose en 102 pacientes (55%), 79 hombres y 23 mujeres; de éstos, 35 pacientes (34%) eran consumidores habituales de opiáceos. Las relaciones sexuales ocuparon la segunda vía de transmisión, 61 (33%), 32 hombres y

29 mujeres, fueron relaciones heterosexuales de riesgo y 20 (10,9%) relaciones entre varones homosexuales. La transmisión por transfusión sanguínea sólo ocurrió en 1 paciente (0,5%), tras una intervención quirúrgica realizada en el año 1990.

Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes del estudio fueron la hepática y la psiquiátrica, así 91 pacientes (49,5%) presentaban coinfección por el VHC, 66 (35,9%) coinfección por el VHB y 59 (30,07%) presentaban algún tipo de alteración psiquiátrica.

Con respecto a los factores de riesgo asociados a la comorbilidad cardiovascular observamos que 51 pacientes (27,7%) presentaban dislipidemia, por tener un colesterol total (CT) y/o unos triglicéridos plasmáticos (TG) superiores a 200 mg/dL antes de iniciar el TARV.

Tabla 11c: Características basales de la población inicial (184 pacientes).

VARIABLES	N (%)
Carga viral plasmática basal (copias/mL)*	1.575 (199-80.200)
- Pacientes naïve	206.302
- Pacientes no naïve	33.605
Linfocitos T CD4+ basales (células/μL)*	288 (120-550)
- <200	63 (34,2)
- 200-499	44 (23,9)
- ≥ 500	48 (26,1)
- Ausencia de datos ^a	29 (15,8)
Antecedentes de infecciones oportunistas	
- Candidiasis	42 (28,97)
- Neumonía por <i>P.jiroveci</i>	15 (10,34)
- Otras neumonías	15 (10,34)
- Toxoplasmosis	27 (18,62)
- Tuberculosis	21 (14,48)
- Otras	25 (17,24)
Antecedentes de neoplasias asociadas al VIH	
- Sarcoma de Kaposi	2 (1,09)
- Linfoma Hodgkin	1 (0,54)

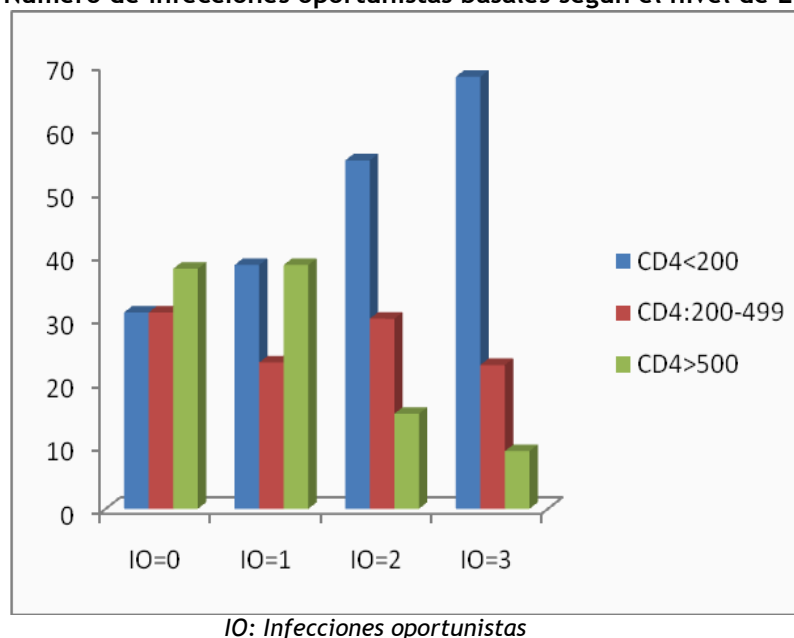
* Las variables cuantitativas están expresadas en medianas con su intervalo intercuartil (IIQ)

a: ausencia de datos por haber iniciado tratamiento antirretroviral en otro hospital

La mediana de CVP basal y de linfocitos CD4⁺ en los pacientes que recibieron tratamiento por primera vez (naive) fue de 206.302 copias/mL y 226 células/ μ L respectivamente. Los valores observados en los pacientes con pautas de rescate precoz o avanzado (segundas líneas o superiores) fueron 33.605 copias/mL y 456 células/ μ L.

63 pacientes (34,2%) presentaban una mala situación inmunológica (CD4 <200 células/ μ L). 76 pacientes (41,3%) desarrollaron infecciones oportunistas antes de empezar el tratamiento, siendo las más frecuentes las candidiasis (42; 28,97%), neumonías (15; 10,34% causadas por *P.jiroveci* y 15; 10,34% por otros microorganismos), toxoplasmosis cerebral (27; 18,62%) y tuberculosis pulmonar (21; 14,48%). Los pacientes que desarrollaron más infecciones oportunistas fueron aquellos que presentaban peor situación inmunológica (figura 12).

Figura 12: Número de infecciones oportunistas basales según el nivel de LT CD4⁺



6.2.- CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA POBLACIÓN INICIAL:

6.2.1.- DESCRIPCIÓN DE LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO:

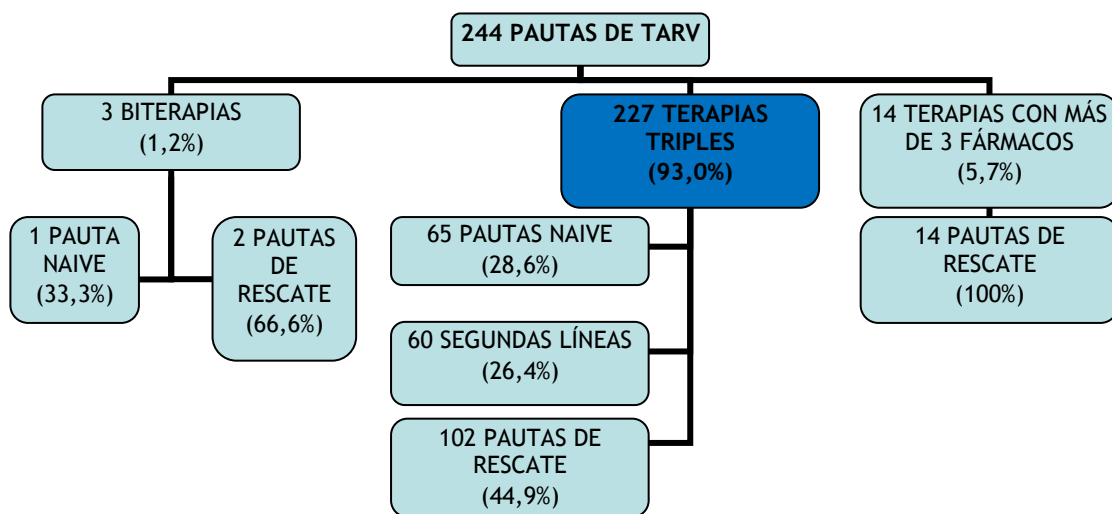
Como puede observarse en la tabla 12 los fármacos más utilizados en los 184 pacientes fueron efavirenz (57,38%), lamivudina (39,75%), emtricitabina/tenofovir (37,3%), zidovudina (25,82%) y lopinavir/ritonavir (17,21%).

Tabla 12: Fármacos antirretrovirales utilizados en los pacientes del estudio

FAMILIAS DE FÁRMACOS	FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES	TRATAMIENTOS QUE INCLUÍAN EL FÁRMACO
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS (ITIAN)	Abacavir (ABC)	3 (1,23%)
	Didanosina (ddI)	52 (21,31)
	Estavudina (d4T)	30 (12,30%)
	Lamivudina (3TC)	97 (39,75%)
	Tenofovir (TDF)	23 (9,43%)
	Zalcitabina (ddC)	1 (0,41%)
	Zidovudina (AZT)	63 (25,82%)
	Abacavir/Lamivudina	7 (2,87%)
	Abacavir/Lamivudina/Zidovudina	8 (3,28%)
	Emtricitabina/Tenofovir	91 (37,30%)
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEOSÍDICOS (ITINN)	Efavirenz (EFV)	140 (57,38%)
	Etravirina (ETR)	1 (0,41%)
	Nevirapina (NVP)	16 (6,56%)
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)	Atazanavir (ATV)	31 (12,7%)
	Darunavir (DRV)	4 (1,64%)
	Fosamprenavir (FPV)	5 (2,05%)
	Indinavir (IDV)	1 (0,41%)
	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	42 (17,21%)
	Nelfinavir (NFV)	5 (2,05%)
	Saquinavir (SQV)	5 (2,05%)
	Tipranavir (TPV)	1 (0,41%)
INHIBIDOR DE LA FUSIÓN	Enfuvirtide (T20)	5 (2,05%)

Estos fármacos se utilizaron en 244 pautas de tratamiento.

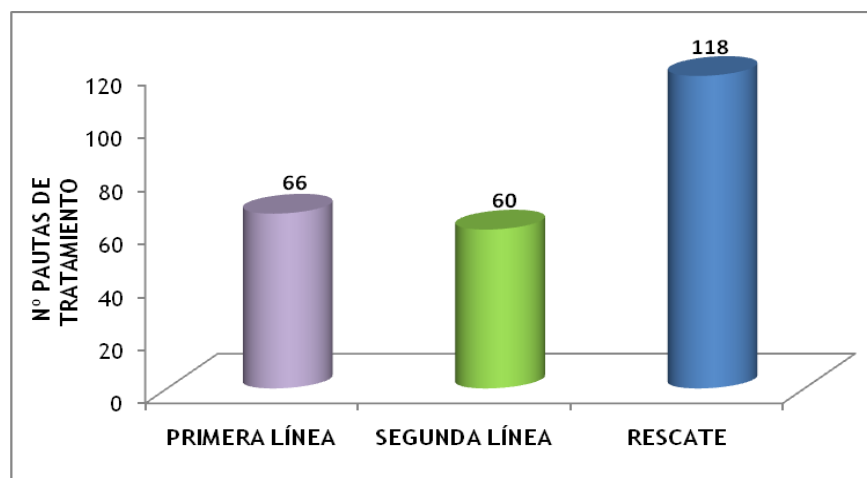
Figura 13: Tratamientos antirretrovirales utilizados en la población de estudio



136 pacientes (73,9%) recibieron una pauta de tratamiento, 37 (20,1%) dos, 10 (5,4%) tres y 1 paciente (0,5%) cuatro pautas.

66 pautas (27%) correspondieron a tratamientos naïve (primeras líneas), 60 (24,6%) a tratamientos de rescate precoz (segundas líneas) y 118 (48,4%) a tratamientos de rescate avanzado (tratamientos tras el fracaso de al menos dos líneas de TARV)(figura 14).

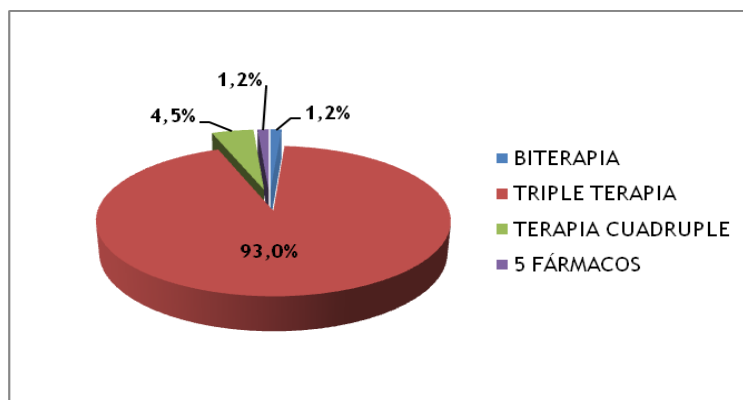
Figura 14: Pautas de tratamiento antirretroviral utilizadas según la línea de tratamiento



De las 66 pautas naïve utilizadas, 54 (81,8%) incluían un no nucleosídico, 7 (10,6%) un inhibidor de la proteasa y 5 (7,6%) tres análogos nucleosídicos. Las combinaciones de análogos nucleosídicos utilizadas en estas pautas naïve fueron: 3TC+TDF (26; 43,4%), 3TC+AZT (22; 36,7%), 3TC+d4T (5; 8,3%), 3TC+ddI (5; 8,3%), AZT+ddC (1; 1,7%) y ABC+TDF (1; 1,7%).

Con respecto al número de fármacos que incluían las pautas utilizadas observamos que de las 244 pautas, 3 (1,2%) eran biterapias, 227 (93%) terapias triples, y 14 (5,7%) se basaban en la combinación de cuatro o más fármacos antirretrovirales (figura 15). Los esquemas que incluían más de tres fármacos antirretrovirales fueron todos pautas de rescate avanzado.

Figura 15: Terapias presentes en los 184 pacientes del estudio



Las 244 pautas pertenecían a 68 combinaciones de TARV diferentes, cuyas características y porcentaje de utilización se muestran en la tabla 13.

Tabla 13a: Biterapias utilizadas en la población de estudio

TIPO DE TERAPIA	FAMILIAS	PAUTAS ANTIRRETROVIRALES	N (%)
BITERAPIAS	2 ITIANN	AZT + ddI	1 (0,41%)
	1 IP + 1 ITIAN	LPV/r+TDF	1 (0,41%)
	1 IP + 1 ITINN	LPV/r+NVP	1 (0,41%)

Tabla 13b : Terapias triples utilizadas en la población de estudio

	FAMILIAS	PAUTAS ANTIRRETROVIRALES	N (%)
TRIPLES TERAPIAS	3 ITIAN	3TC/ABC +TDF	1 (0,41%)
		ABC +d4T +ddI	1 (0,41%)
		3TC+ABC+AZT	8 (3,27%)
	1 ITINN +2 ITIAN	EFV +3TC +AZT	31 (12,65%)
		EFV +3TC/ABC	1 (0,41%)
		EFV +3TC +d4T	10 (4,08%)
		EFV +3TC +ddI	25 (10,20%)
		EFV +3TC/TDF	55 (22,45%)
		EFV +AZT +ddC	1 (0,41%)
		EFV +AZT +ddI	1 (0,41%)
		EFV +AZT +TDF	2 (0,82%)
		EFV +d4T +ddI	1 (0,41%)
		EFV +ddI +TDF	2 (0,82%)
		NVP +3TC +AZT	3 (1,22%)
		NVP +3TC +d4T	2 (0,82%)
		NVP +3TC +ddI	1 (0,41%)
		NVP +FTC/TDF	4 (1,63%)
	1 IP +2 ITIAN	ATV/r +3TC +AZT	5 (2,04%)
		ATV/r +3TC/ABC	1 (0,41%)
		ATV/r +3TC +d4T	1 (0,41%)
		ATV/r +3TC +ddI	1 (0,41%)
		ATV/r +FTC/TDF	9 (3,67%)
		ATV/r +AZT +ddI	1 (0,41%)
		ATV/r +d4T +ddI	2 (0,82%)
		ATV/r +TDF +ddI	2 (0,82%)
		LPV/r +3TC/ABC	2 (0,82%)
		LPV/r +3TC +AZT	6 (2,45%)
		LPV/r +3TC +d4T	2 (0,82%)
		LPV/r +3TC +ddI	1 (0,41%)
		LPV/r +FTC/TDF	13 (5,31%)
		LPV/r +ABC +AZT	1 (0,41%)
		LPV/r +ABC +TDF	1 (0,41%)
		LPV/r +AZT +TDF	1 (0,41%)
		LPV/r +AZT +ddI	1 (0,41%)
		LPV/r +d4T +TDF	2 (0,82%)
		LPV/r +d4T +ddI	2 (0,82%)
		LPV/r +ddI +TDF	2 (0,82%)
		FPV/r +3TC/ABC	2 (0,82%)
		FPV/r +FTC/TDF	2 (0,82%)
		FPV/r +AZT +TDF	1 (0,41%)
		SQV/r +3TC +AZT	1 (0,41%)
		SQV/r +AZT +ddI	2 (0,82%)
		NFV +3TC +AZT	2 (0,82%)
		NFV +3TC +d4T	2 (0,82%)
		NFV +3TC +TDF	1 (0,41%)
		IDV +3TC +d4T	1 (0,41%)
	1 ITINN + 1IP/r +1 ITIAN	EFV +ATV/r +3TC	1 (0,41%)
		EFV +ATV/r +d4T	1 (0,41%)
		EFV +ATV/r +TDF	2 (0,82%)
		NVP +ATV/r +TDF	2 (0,82%)
		EFV +LPV/r +TDF	1 (0,41%)
		NVP +LPV/r +ddI	1 (0,41%)
		NVP +LPV/r +TDF	1 (0,41%)

Tabla 13c : Terapias con más de tres fármacos utilizadas en la población de estudio

	FAMILIAS	PAUTAS ANTIRRETROVIRALES	N (%)
TERAPIAS CON 4 FÁRMACOS	1 ITINN + 3 ITIAN	NPV +AZT +FTC/TDF	1 (0,41%)
	1 IP/r + 3 ITIAN	LPV/r +AZT +FTC/TDF	1 (0,41%)
	1 ITINN + 1IP/r +2TIAN	EFV +ATV/r +ddI +TDF	1 (0,41%)
		EFV+ DRV/r +FTC/TDF	1 (0,41%)
	1ITINN + 2IP/r +1 ITAN	EFV +LPV/r +SQV/r +ddI	1 (0,41%)
	1 ITINN + 2 ITAN+T20	EFV +3TC +ddI+T20	2 (0,82%)
	1 IP/r + 2 ITIAN + T20	FTC/TDF +DRV/r +T20	2 (0,82%)
		ATV/r +AZT +ddI +T20	1 (0,41%)
		ATV/r +d4T +ddI +T20	1 (0,41%)
TERAPIAS CON 5 FÁRMACOS	1ITINN +1 IP/r +3 ITIAN	FTC/TDF+d4T+ETV+DRV/r	1 (0,41%)
		ETV+TPV/r+FTC/TDF+d4T	1 (0,41%)
	1 ITINN+2 IP +2 ITIAN	EFV+LPV/r+SQV+FTC/TDF	1 (0,41%)

La combinación 1 no nucleosídico (ITINN) + 2 análogos nucleosídicos (ITIAN) fue la terapia triple más utilizada (60,96%), seguida de 1 inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r) + 2 ITIAN (30,7%). La combinación de 3 ITIAN se utilizó en un 4,39% de pacientes. En estos grupos las combinaciones más usadas y que representaron el 62% del total de las pautas antirretrovirales fueron: EFV+3TC+TDF (55; 22,45%), EFV+3TC+AZT (31; 12,65%), EFV+3TC+ddI (25; 10,2%), LPV/r+3TC+TDF (13; 5,31%), EFV+3TC+d4T (10; 4,08%), ATV/r+3TC+TDF (9; 3,67%) y 3TC+ABC+AZT (8; 3,27%).

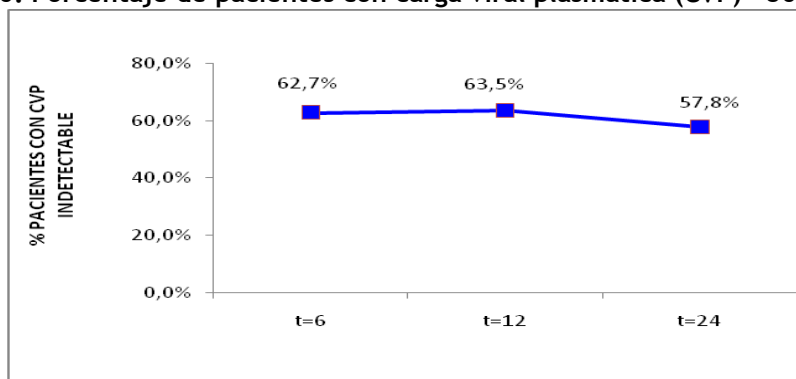
Dada la escasa representación del resto de las pautas de tratamiento (porcentajes inferiores al 2%), hemos limitado el análisis de los objetivos del estudio a este grupo de población, cuyos resultados se presentan posteriormente en el apartado “6.3. Análisis de los grupos de población sujetos al estudio coste-efectividad”.

La durabilidad del tratamiento fue definida como el tiempo transcurrido desde el inicio de la pauta de tratamiento hasta su cambio, interrupción por abandono voluntario, éxitus o traslado del paciente a otro hospital o modificación de por lo menos uno de los componentes. Es decir, la fecha de inicio para el cálculo de la durabilidad no fue el 1 de enero de 2006, fecha de inicio del estudio, sino la fecha real en que se inició cada pauta, que podía ser anterior o posterior a la fecha de inicio del estudio. La mediana de durabilidad fue de 1.086 días (IIQ:700-1.740) y difirió significativamente entre las diferentes combinaciones de fármacos utilizadas ($p=0,000$). Las pautas que presentaron mayor durabilidad fueron las basadas en 3 ITIAN (Md: 2.263 días; IIQ: 1.491-3.317) y las basadas en 1 ITINN + 2 ITIAN (Md: 1.162 días; IIQ: 799-1.910).

6.2.2.- ANÁLISIS DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA POBLACIÓN INICIAL:

La CVP varió de una mediana basal de 1.575 copias/mL (IIQ: 199-80.200) a una mediana de 199 copias/mL tras 12 meses de tratamiento (IIQ: 42,5-199) y a 131 copias/mL (IIQ: 39-199) tras 24 meses. El porcentaje de pacientes que alcanzaron CVP indetectable tras 6, 12 y 24 meses del tratamiento fue de 62,7%, 63,5% y 57,8% respectivamente, como se refleja en la figura 16.

Figura 16: Porcentaje de pacientes con carga viral plasmática (CVP) <50 copias/mL



Se analizaron todas aquellas variables que podían influir en la presencia de respuesta virológica: edad, sexo, ADVP activa o pasiva, consumo de alcohol o tabaco, coinfección por VHC, tipo de tratamiento, tratamientos naive frente a pautas de rescate, adherencia al tratamiento, CVP basal >100.000 copias/mL y supresión virológica a los 6 meses. La variable con mayor asociación estadística encontrada ($p=0,000$) tras 12 y 24 meses de tratamiento fue la presencia de CVP indetectable en los primeros 6 meses de tratamiento. La ADVP activa o pasiva se asoció significativamente con conseguir respuesta virológica únicamente tras 12 meses de tratamiento. A los 24 meses la única variable relacionada fue el tipo de tratamiento, así las pautas que no incluían un IP se asociaron con mayor porcentaje de respuesta virológica ($p=0,02$).

La cifra de linfocitos CD4+ también se modificó durante el tratamiento (figuras 17). La mediana basal de $288 \text{ CD4}^+/\mu\text{L}$ (IIQ: 120-550), se incrementó a 481 (IIQ:270-800) y 520 (360-736) tras 12 y 24 meses de tratamiento respectivamente, disminuyendo el porcentaje de pacientes con mala situación inmunológica ($\text{CD4}^+ < 200 \text{ células}/\mu\text{L}$) durante los diversos periodos de estudio analizados tal como se observa en la figura 18. La situación inmunológica y virológica basal se mostraron como factores predictores de recuperación inmunológica ($p=0,000$), observándose mayor porcentaje de pacientes con más de 500 linfocitos $\text{CD4}^+/\mu\text{L}$ en aquellos pacientes que partían de unos valores de linfocitos CD4 basales $>200 \text{ células}/\mu\text{L}$ y una CVP <100.000 copias/mL. Observamos un mayor porcentaje de pacientes con menos de 200 linfocitos $\text{CD4}^+/\mu\text{L}$ en los periodos de tiempo estudiados cuando la coinfección por VHC estaba presente, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$).

Si analizamos el incremento de CD4+ con respecto al valor basal apreciamos una mediana de incremento al 12º mes de 100 linfocitos CD4/ μ L (IIQ: 6-238) y de 130 al mes 24 (IIQ: -10-260 linfocitos CD4/ μ L). La presencia de una CVP basal <100.000 copias/mL se relacionó nuevamente con un mayor incremento de linfocitos CD4+ y la ADVP activa o pasiva y la presencia de pautas de rescate se correlacionaron significativamente ($p=0,03$) con un menor incremento de linfocitos CD4+.

Figuras 17: Evolución de los LT CD4+ en la población global de estudio;

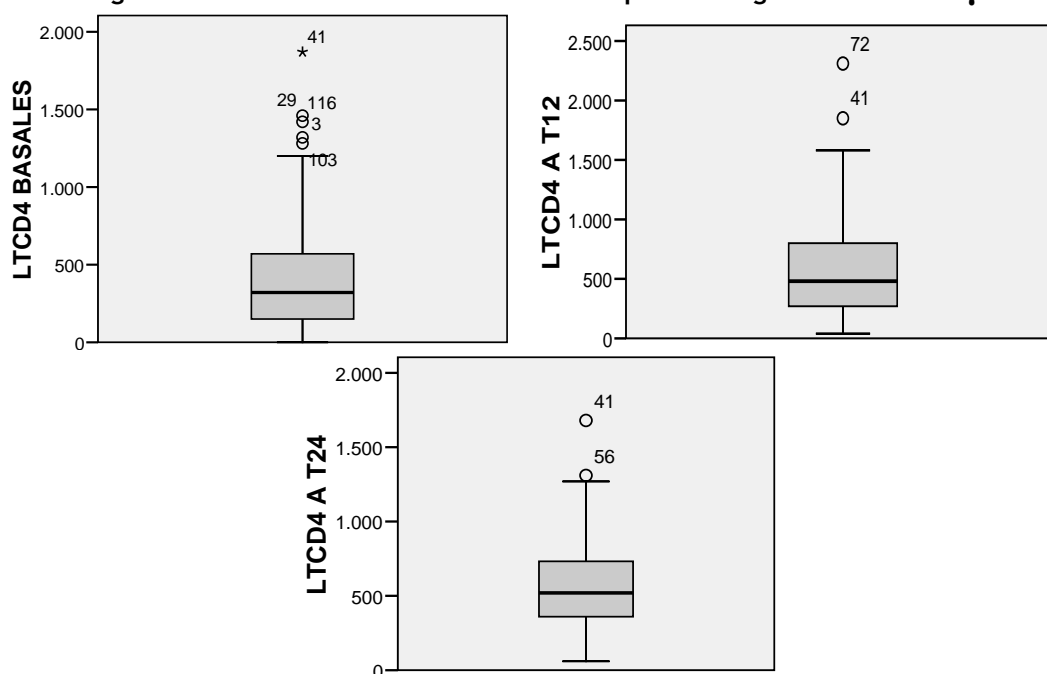
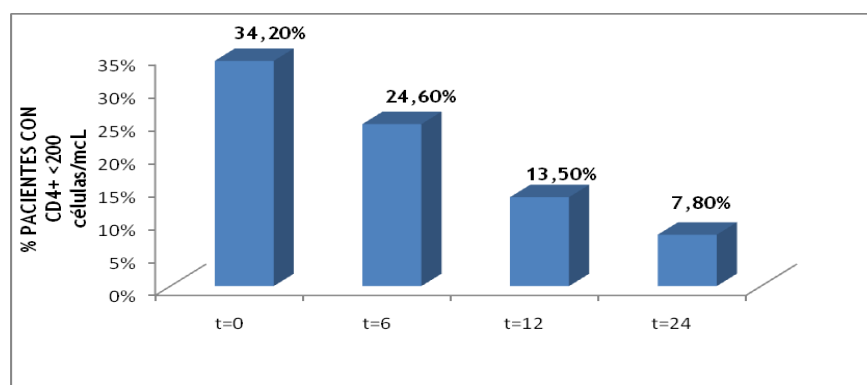


Figura 18: Evolución del porcentaje de pacientes con CD4+ <200 células/ μ L tras la instauración del tratamiento antirretroviral



Seis pacientes murieron durante el seguimiento del estudio, dos como consecuencia de eventos definitorios de SIDA, tres por enfermedad hepática terminal y uno por enfermedad pulmonar. El riesgo global de muerte tras una mediana de seguimiento de 1.086 días (36 meses) fue del 3,26% y la probabilidad de padecer un evento definitorio de SIDA fue de un 16,8%. Si excluimos los eventos producidos durante los primeros seis meses de tratamiento (7,1%), obtenemos un riesgo global de eventos de 9,7 casos por 100 personas tras la mediana de seguimiento de 36 meses, y por tanto un riesgo global de 3,2% anual.

No encontramos asociación entre el riesgo de progresión a SIDA y/o muerte y la situación inmunológica presente.

6.2.3.- ANÁLISIS DE LAS RESISTENCIAS:

Durante el periodo del estudio se realizaron 39 test de resistencias genotípicos en las 245 pautas de TARV utilizadas (15,9%). De estos, 7 (17,9%) se llevaron a cabo antes de iniciar el primer tratamiento, encontrándose resistencias primarias únicamente en 1 paciente, concretamente a NVP y EFV. 5 test mostraron resistencias a algún fármaco incluido en la pauta de tratamiento (tabla 14) .

Tabla 14: Test de resistencias genotípicas en la población global de estudio

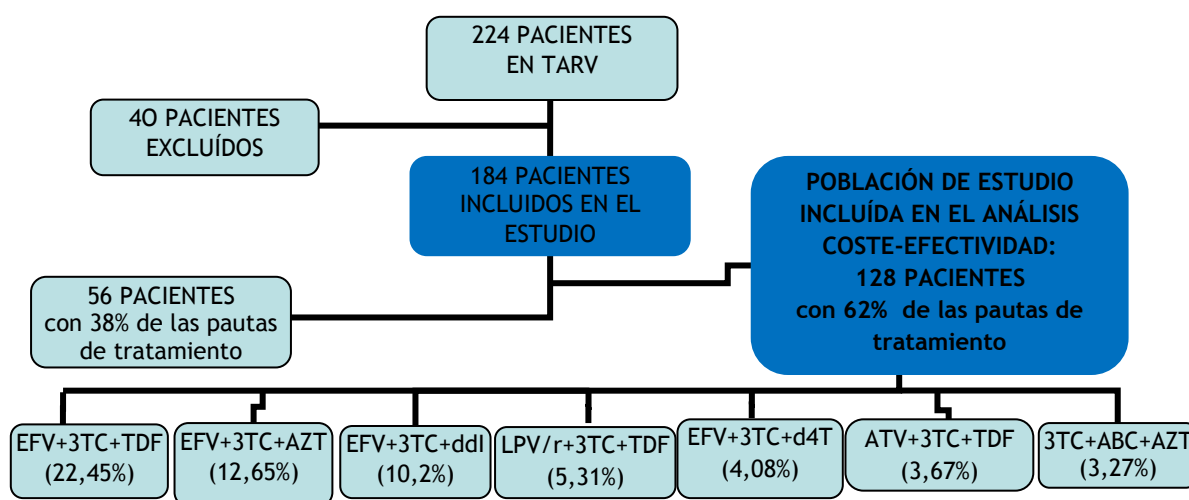
Esquema TARV	Resultado del test de resistencias (R)
EFV+ATV/r +ddI+TDF	<ul style="list-style-type: none"> . <u>Mutaciones a los análogos nucleosídicos</u>: M41L, L74V, V118I, L210W, T215Y ⇒ Alta R a AZT, d4T, ddI, TDF y ABC. . <u>Mutaciones a los no nucleosídicos</u>: G190 Q ⇒ ausencia de R . <u>Mutaciones a los inhibidores de la proteasa</u>: L10I, L24I, L33F, M36L, M46L, L63P, A71T, G73S, V82A ⇒ Alta R a NFV, IDV, SQV, ATV y FPV y R intermedia a LPV, TPV y DRV
EFV+LPV/r +TDF	<ul style="list-style-type: none"> . <u>Mutaciones a los análogos nucleosídicos</u>: M41L, E44A, D67N, L74V, V75M, L210W, T215Y ⇒ Alta R a ABC, AZT, d4Ty ddI; R intermedia a TDF y pérdida de susceptibilidad a 3TC y FTC . <u>Mutaciones a los no nucleosídicos</u>: K103N, V106M ⇒ Alta R a EFV, DLV, EFV y NVP . <u>Mutaciones a los inhibidores de la proteasa</u>: L10I, I13A,V, KVOM, L24I, V32VL, M36V, M46L, I54V, D60E, I62V, L63P, I64V, A71V, V82A, I84V ⇒ Alta R a ATV, FPV, IDV,LPV,NFV,SQV,TPV y R intermedia a DRV
ATV/r+d4T+ddI+ T-20	<ul style="list-style-type: none"> . <u>Mutaciones a los inhibidores de la proteasa</u>: L10I, R41K, K43R, M46L, I62V, L63P,T, AT1V, V77I, L90M ⇒ Alta R a NFV y R intermedia a ATV/r, FAPV/r, IDV/r, LPV/r y SQV/r.
EFV +3TC+ddI	<ul style="list-style-type: none"> . <u>Mutaciones a los análogos nucleosídicos</u>: K70E,G,R, L74V, M184V ⇒ R a 3TC, FTC y ddI. Pérdida de susceptibilidad a ABC. . <u>Mutaciones a los no nucleosídicos</u>: L100I, K103N ⇒ R a NVP y EFV. . <u>Mutaciones a los inhibidores de la proteasa</u>: L63H, V77I ⇒ ausencia de R.
EFV +3TC+d4T	<ul style="list-style-type: none"> . <u>Mutaciones a los análogos nucleosídicos</u>: M184V, R211Q, K219R ⇒ Alta R a 3TC y FTC. Pérdida de susceptibilidad a ABC. . <u>Mutaciones a los no nucleosídicos</u>: K103N, P225H ⇒ R a NVP y EFV. . <u>Mutaciones a los inhibidores de la proteasa</u>: L63P ⇒ ausencia de R

6.3.- ANÁLISIS DEL GRUPO DE POBLACIÓN SUJETO AL ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD:

Como se ha comentado en el anterior apartado, hemos limitado el análisis de los objetivos del estudio al grupo de población que recibió el 62% de los tratamientos utilizados durante el periodo de estudio, dada la escasa representación del resto de los tratamientos (porcentajes inferiores al 2%) (figura 19).

El análisis de los objetivos se realizó a los 12 y 24 meses del inicio de dichas pautas.

Figura 19: Selección de la población de estudio analizada



Esta población de estudio está compuesta por 128 pacientes, los cuales recibieron un total de 151 tratamientos antirretrovirales, agrupados en 7 pautas diferentes (tabla 15). Las pautas 1-2 se componen de la misma pareja de análogos nucleosídicos (ITIAN), 3TC+TDF y la diferencia está en el inhibidor de la proteasa, que puede ser lopinavir o atazanavir potenciados. Las pautas 3-6 tienen como

fármacos comunes el análogo no nucleosídico efavirenz y uno de los fármacos de la pareja de ITIAN, lamivudina (3TC), por lo que la diferencia únicamente en estos cuatro grupos está en el segundo análogo nucleosídico incluido (AZT, ddl, d4T o TDF). La pauta 7 contiene tres fármacos análogos nucleosídicos.

Tabla 15: Grupos de tratamiento en la población incluida en el análisis coste-efectividad

GRUPOS	NUMERO DE PAUTAS	PAUTA DE TRATAMIENTO
1	13	LPV/r+3TC+TDF
2	9	ATV/r+3TC+TDF
3	25	EFV+3TC+ddl
4	10	EFV+3TC+d4T
5	31	EFV+3TC+AZT
6	55	EFV+3TC+TDF
7	8	3TC+ABC+AZT

6.3.1.- DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS:

Las características demográficas, inmunológicas y virológicas basales de cada uno de los siete subgrupos, así como el tipo de línea de tratamiento y la coinfección por virus hepatotropos (VHC o VHB) quedan reflejadas en las tablas 16 a y 16 b.

Tabla 16a: Características basales de los siete grupos de TARV.

ESQUEMA TARV	N	SEXO (hombres/ mujeres)	EDAD Mediana (IIQ)	Coinfección por virus hepatotropos (VHC, VHB)
LPV/r+3TC+TDF	13	11/2	43 (35,5-45)	8 (61,5%)
ATV/r+3TC+TDF	9	8/1	41 (37-47,5)	7 (77,8%)
EFV+3TC+ddl	25	16/9	42 (35-43,5)	17 (68%)
EFV+3TC+d4T	10	7/3	43 (37,5-46,5)	8 (80%)
EFV+3TC+AZT	31	19/12	40 (37-45)	14 (45,2%)
EFV+3TC+TDF	55	36/19	39 (35-44)	35 (63,6%)
3TC+ABC+AZT	8	6/2	41 (39-49,25)	5 (62,5%)
p	-	0,589	0,252	0,5

IIQ: Intervalo Intercuartil; VHC: Virus de la hepatitis C; VHB: Virus de la hepatitis B.

Tabla 16b: Características basales de los siete grupos de TARV

ESQUEMA TARV	Líneas de tratamiento N (%)			CVP basal (IIQ) (copias/mL)	CD4 basales (IIQ) (células/ μ L)
	1ª línea	2ª línea	Rescate		
LPV/r+3TC+TDF	2 (15,4%)	1 (7,7%)	10 (76,9%)	117 (39-7.198)	300 (85-555)
ATV/r+3TC+TDF	0	1 (11,1%)	8 (88,9%)	199 (145-244,5)	440 (185-886)
EFV+3TC+ddl	4 (16%)	8 (32%)	13 (52%)	199 (199-783,5)	520 (325-830)
EFV+3TC+d4T	3 (30%)	4 (40%)	3 (30%)	733 (199-64.750)	350 (214-836)
EFV+3TC+AZT	19 (61,3%)	8 (25,8%)	4 (12,9%)	49.400 (326-316.000)	270 (70-540)
EFV+3TC+TDF	25 (45,5%)	12 (21,8%)	18 (32,7%)	5.440 (111-90.000)	280 (130-560)
3TC+ABC+AZT	3 (37,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)	199 (199-1.810)	348 (143,5-800)
p	0,000			0,003	0,096

CVP: Carga viral plasmática; CD4: Linfocitos CD4+; IIQ: Intervalo Intercuartílico.

La mediana de edad de los pacientes en tratamiento fue muy similar y en todos los grupos la proporción de hombres fue muy superior al de mujeres. Las diferentes proporciones encontradas en las siete pautas de tratamiento no presentaron significación estadística ($p=0,589$).

La coinfección por virus hepatotropos estuvo presente en más del 50% de los pacientes (tabla 16 a). El mayor número de pacientes con coinfección por VHC o VHB estaban en tratamiento con pautas que incluían estavudina (d4T) o atazanavir potenciado (ATV/r), aunque el diferente porcentaje de pacientes coinfectados observados según la pauta de tratamiento no fue estadísticamente significativo ($p=0,5$).

Al analizar las pautas según la línea de tratamiento, encontramos que el esquema EFV+3TC+AZT fue el más utilizado como primera línea de tratamiento y las combinaciones con mayor número de pautas de rescate avanzado (tercera línea o

superior) fueron las que incluían atazanavir y lopinavir potenciados, resultando las diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$).

Los pacientes en tratamiento con EFV+3TC+AZT y EFV+3TC+TDF fueron los que presentaron peor situación virológica e inmunológica basal, 49.400 copias/mL y 270 CD4+/ μ L y 440 copias/mL y 280 CD4+/ μ L respectivamente.

Las CVP basales de los siete grupos analizados presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$), pero no ocurrió lo mismo con el valor de linfocitos CD4+ basales ($p=0,096$).

6.3.2.- ANÁLISIS DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

En el presente estudio la efectividad de cada pauta de TARV se evaluó mediante el análisis de la respuesta virológica, inmunológica y clínica tras 12 y 24 meses. A su vez, se realizó una comparación entre la efectividad de varios grupos de tratamiento:

- Pautas basadas en efavirenz vs pautas basadas en inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (ambas asociadas a tenofovir y lamivudina).
- Pautas basadas en lopinavir/ritonavir vs atazanavir/ritonavir.
- Las diferentes parejas de análogos nucleosídicos incluidas en las pautas de tratamiento.

6.3.2.1.- Análisis de la respuesta virológica:

En nuestro estudio se consideró respuesta virológica como el porcentaje de pacientes con CVP <50 copias/mL (CVP indetectable) y ésta fue analizada en un análisis por intención de tratar.

Como se ha comentado en el apartado “Material y Métodos” si se producían pérdidas de seguimiento por abandono voluntario, exitus o toxicidad secundaria al TARV estos pacientes se consideraban fracasos (CVP no indetectables). Si la falta de datos se producía por traslado del paciente a otro centro hospitalario, o por cambio de la pauta debido a simplificación o embarazo no se consideraban fracasos. En estos casos no se podía conocer si la CVP del sujeto era indetectable por lo que se consideraba como sujeto no valorable.

En los siete subgrupos mayoritarios analizados la proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL fue de 68,7% a los 12 meses y de 70,6% a los 24 meses. Al analizar la asociación entre la CVP a los 6 meses de tratamiento y la respuesta virológica mantenida (CVP <50 copias/mL tras 12 y 24 meses de tratamiento) observamos que existía una asociación estadísticamente significativa ($p=0,000$) entre ambas variables (tabla 17).

Tabla 17: Porcentaje de pacientes con respuesta virológica tras 12 y 24 meses de tratamiento según la CVP presente a los 6 meses.

RESPUESTA VIROLÓGICA A T6	RESPUESTA VIROLÓGICA A T12		P	RESPUESTA VIROLÓGICA A T24		P
	NO	SI		NO	SI	
CVP<50 copias/mL	15 (15,5%)	82 (84,5%)	0,000	10 (11,5%)	77 (88,5%)	0,000
CVP:50-999 copias/mL	18 (50%)	18 (50%)		11 (33,3%)	22 (66,7%)	
CVP≥1000 copias/mL	5 (62,5%)	3 (37,5%)		6 (75%)	2 (25%)	

CVP: Carga viral plasmática

El *análisis de la respuesta virológica según la pauta incluyese EFV o un IP/r*, nos muestra que el grupo de efavirenz consiguió mayor proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL que el grupo que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado tras 12 meses (63,6% vs 59,1%) y tras 24 meses de tratamiento

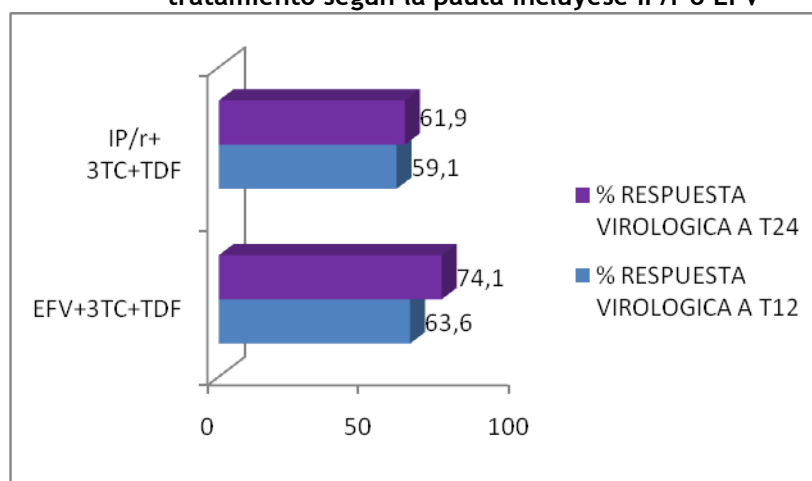
(74,1% vs 61,9%), sin alcanzar significación estadística dichas diferencias ($p=0,710$ y $0,299$) (tabla 18 y figura 20). No observamos diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de fracasos terapéuticos entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 18: Evolución de la respuesta virológica según la pauta incluyese un IP/r o EFV

	Número de pautas			Pacientes con CVP < 50 a t12	Pacientes con CVP <50 a t24
	T=0	T=12	T=24		
EFV + 3TC+TDF	55	55	54	35 (63,6%)	40 (74,1%)
IP/r + 3TC+TDF	22	22	21	13 (59,1%)	13 (61,9%)

CVP: Carga viral plasmática; T=meses de tratamiento.

Figura 20: Porcentaje de pacientes con menos de 50 copias/mL tras 12 y 24 meses de tratamiento según la pauta incluyese IP/r o EFV



IP/r: Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir; EFV: Efavirenz; ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleosídico.

El **análisis de la respuesta virológica según la pauta incluyese lopinavir o atazanavir** no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos aunque observamos un mayor porcentaje de pacientes con CVP<50 copias/mL en aquellos tratados con lopinavir/ritonavir tras 12 meses de tratamiento (61,5% vs 55,5%) ($p=0,474$) y un mayor porcentaje en aquellos tratados con atazanavir/ritonavir tras 24 meses de tratamiento (66,7% vs 58,3%) ($p=0,718$).

Tabla 19: Evolución de la respuesta virológica tras la instauración del TARV

Tabla 17: Evolución de la respuesta virológica tras la instauración del TARV

Tiempo de estudio	LPV/r+3TC+TDF (N=13)			Tiempo de estudio	ATV/r+3TC+TDF (N=9)		
	Pacientes (N,%)				Pacientes (N,%)		
	CVP<50	CVP 50-999	CVP≥1000		CVP<50	CVP 50-999	CVP≥1000
t=12 (n=13)	8 (61,5%)	2 (15,4%)	0	t=12 (n=9)	5 (55,5%)	3 (33,3%)	0
t=24 (n=12)	7 (58,3%)	2 (16,7%)	0	t=24 (n=9)	6 (66,7%)	2 (22,2%)	0

Tiempo de estudio	EFV+3TC+ddl (N=25)			Tiempo de estudio	EFV+3TC+d4T (N=10)		
	Pacientes (N,%)				Pacientes (N,%)		
	CVP<50	CVP 50-999	CVP≥1000		CVP<50	CVP 50-999	CVP≥1000
t=12 (n=25)	18 (72%)	5 (20%)	2 (8%)	t=12 (n=9)	6 (66,7%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)
t=24 (n=24)	17 (70,8%)	3 (12,5%)	2 (8,3%)	t=24 (n=9)	5 (55,6 %)	1 (11,1%)	2 (22,2%)

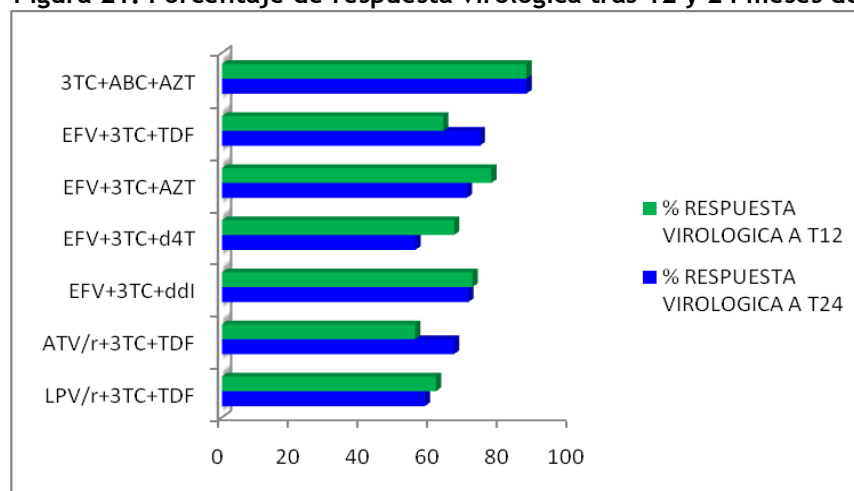
Tiempo de estudio	EFV+3TC+AZT (N=31)			Tiempo de estudio	EFV+3TC+TDF (N=55)		
	Pacientes (N,%)				Pacientes (N,%)		
	CVP<50	CVP 50-999	CVP≥1000		CVP<50	CVP 50-999	CVP≥1000
t=12 (n=31)	24 (77,4%)	5 (16,1%)	2 (6,5%)	t=12 (n=55)	35 (63,6%)	14 (25,5%)	1 (1,8%)
t=24 (n=27)	19 (70,4%)	5 (18,5%)	2 (7,4%)	t=24 (n=54)	40 (74,1%)	5 (9,3%)	2 (3,7%)

Tiempo de estudio	3TC+ABC+AZT (N=8)		
	Pacientes (N,%)		
	CVP<50	CVP 50-999	CVP≥1000
t=12 (n=8)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0
t=24 (n=8)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0

El *análisis de la respuesta virológica de las cuatro combinaciones nucleosídicas* utilizadas (3TC+ddI, 3TC+d4T, 3TC+AZT y 3TC+TDF) tampoco muestra ninguna diferencia estadísticamente significativa en los periodos de tiempo analizados (figura 21 y tabla 19), al igual que si comparamos las parejas

nucleosídicas dos a dos tomando como pauta comparadora 3TC+TDF. La combinación con la que se obtuvo mayor porcentaje de pacientes con CVP indetectable tras 12 meses de tratamiento fue con 3TC+AZT (77,4%), mientras que tras 24 meses fue con 3TC+TDF (74,1%).

Figura 21: Porcentaje de respuesta virológica tras 12 y 24 meses de tratamiento



La pauta de tratamiento asociada a mayor fracaso virológico tras 24 meses de tratamiento, considerando CVP > 50 copias/mL, pérdidas por abandono, éxitos o toxicidad, fue la que incluía 3TC+d4T (44,4%) y la pauta asociada a menor fracaso virológico fue la que incluía 3TC+TDF (25,9%) (tabla 20), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,766$).

Tabla 20: Porcentaje de fracasos virológicos según la pauta de TARV tras 12 y 24 meses de tratamiento

	CVP > 50 copias/mL		Pérdidas				Fracaso virológico	
	T12	T24	Consideradas fracasos		No consideradas fracasos		T12	T24
			T12	T24	T12	T24		
LPV/r+3TC+TDF	2	2	3	3	0	1	38,5%	41,7%
ATV/r+3TC+TDF	3	2	1	1	0	0	44,4%	33,3%
EFV+3TC+ddl	7	5	0	2	0	1	28%	29,2%
EFV+3TC+d4T	3	3	0	1	1	1	33,3%	44,4%
EFV+3TC+AZT	7	7	0	1	0	4	22,6%	29,6%
EFV+3TC+TDF	15	7	5	7	0	1	36,4%	25,9%
3TC+ABC+AZT	0	0	0	0	0	0	0	0

CVP: Carga viral plasmática; T: meses de tratamiento.

Tras 24 meses de tratamiento antirretroviral se observa que:

- Las pautas que contienen efavirenz presentan mayor porcentaje respuesta virológica que las que contienen un inhibidor de la proteasa potenciado, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,391$).

- La proporción de pacientes con CVP indetectable es mayor en aquellos tratados con atazanavir (66,7%) que con lopinavir (58,3%), aunque las diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0,718$).

- La combinación de análogos nucleosídicos con la que se consigue mayor porcentaje de respuesta virológica es emtricitabina (o lamivudina)+tenofovir (FTC ó 3TC+TDF) (74,1%) ($p=0,730$).

- La pauta asociada a mayor fracaso es la que contiene lamivudina/estavudina (3TC+d4T) (44,4%) ($p=0,625$).

6.3.2.2.- Análisis de la respuesta inmunológica:

La respuesta inmunológica fue analizada desde tres puntos de vista:

- a) Variación respecto a la cifra basal de linfocitos CD4+ tras 12 y 24 meses de tratamiento.

- b) Porcentaje de pacientes que presentaban un incremento mínimo de 50 células/ μ L tras el primer año de tratamiento y de 100 células/ μ L tras el segundo año²⁹.

- c) En aquellos pacientes que partían de una situación inmunológica basal buena ($CD4+>500$), se consideró que existía respuesta inmunológica adecuada cuando los linfocitos CD4+ se mantuvieron por encima de ese valor tras 12 y 24 meses de tratamiento.

De forma global observamos que tras 12 meses de TARV, de los pacientes de quienes se disponía datos de CD4+, solamente un 11,3% tenía menos de 200 linfocitos CD4+/ μ L, cifra que se redujo a 6,3% tras 24 meses de tratamiento.

En las tablas 21 podemos observar como todos los grupos de tratamiento excepto el que contenía atazanavir presentaron un aumento progresivo en la cifra de linfocitos de CD4+, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos en los periodos de tiempo analizados.

Tabla 21a: Evolución de los LT CD4+ durante el seguimiento del tratamiento

CD4+	LPV/r+3TC+TDF		ATV/r+3TC+TDF		EFV+3TC+ddI		p
	Md	IIQ	Md	IIQ	Md	IIQ	
Basal	300	85-555	440	185-886	520	325-830	0,096
t=6	465	192,5-870	450	265-605	650	340-1060	0,081
t=12	470	232-1110	565	295-637,5	580	285-999	0,213
t=24	650	443,5-1225	380	237,5-517,5	540	315-900	0,215

Md: Mediana; IIQ: Intervalo intercuartil

Tabla 21b: Evolución de los LT CD4+ durante el seguimiento del tratamiento

CD4+	EFV+3TC+d4T		EFV+3TC+AZT		p
	Md	IIQ	Md	IIQ	
Basal	350	214-836	270	70-540	0,096
t=6	423	187,8-850,8	330	130-686	0,081
t=12	704	248-1105	465	268-591,25	0,213
t=24	691	425,8-987	525	369,5-720,8	0,215

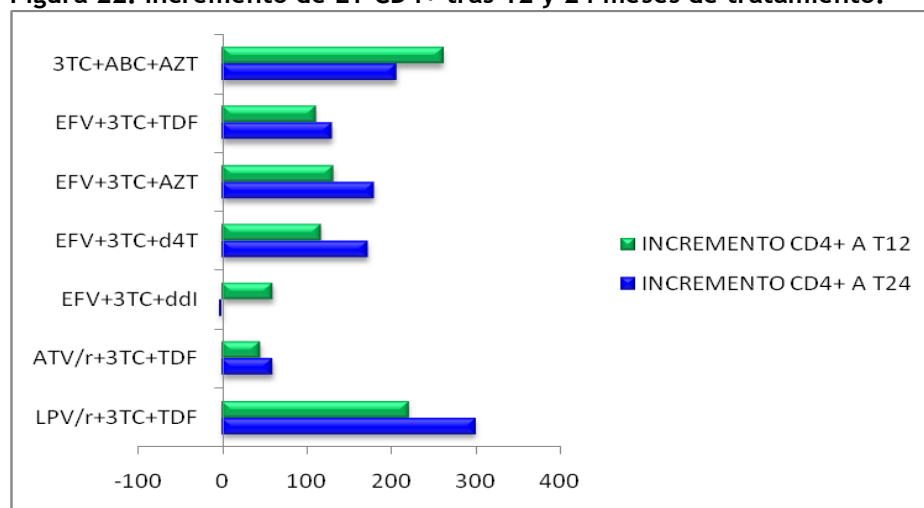
CD4+	EFV+3TC+TDF		3TC+ABC+AZT		p
	Md	IIQ	Md	IIQ	
Basal	280	130-560	348	143,5-800	0,096
t=6	360	205-592,5	593	312,5-927,5	0,081
t=12	420	270-800	776	387,5-1077,5	0,213
t=24	485	330-700	685	387,5-1077,5	0,215

Md: Mediana; IIQ: Intervalo intercuartil

Los pacientes tratados con LPV/r+3TC+TDF y 3TC+ABC+AZT fueron los que presentaron mayor incremento de linfocitos CD4+ en todos los tiempos analizados y

los tratados con EFV+3TC+ddl y ATV/r+3TC+TDF los que menor incremento presentaron, obteniéndose en estos dos últimos casos una mediana de incremento en el mes 24 de -3 linfocitos CD4+/ μ L (IIQ: -107,5-100) y 60 linfocitos CD4+/ μ L (IIQ:-129-130) respectivamente (figura 22). Las diferencias encontradas no fueron significativas a t_{12} ($p=0,117$), pero sí a t_{24} ($p=0,001$).

Figura 22: Incremento de LT CD4+ tras 12 y 24 meses de tratamiento.



Tras 24 meses de tratamiento observamos que los pacientes en tratamiento con pautas que contenían LPV/r o d4T y las que incluían tres análogos nucleosídicos fueron las que presentaron mayor porcentaje de respuesta inmunológica (tabla 22). Los pacientes tratados con ATV/r o ddl fueron los que menor porcentaje de respuesta inmunológica presentaron. Las diferencias en la respuesta inmunológica entre los diferentes grupos de tratamiento fueron estadísticamente significativas a los 24 meses ($p=0,03$).

Tabla 22: Porcentaje de respuesta inmunológica tras 12 y 24 meses de tratamiento

GRUPOS DE TRATAMIENTO	RESPUESTA INMUNOLÓGICA A T12		P	RESPUESTA INMUNOLÓGICA A T24		P
	NO	SI		NO	SI	
LPV/r+3TC+TDF	1 (10%)	9 (90%)	0,390	1 (11,1%)	8 (88,9%)	0,03
ATV/r+3TC+TDF	1 (12,5%)	7 (87,5%)		4 (50%)	4 (50%)	
EFV+3TC+ddl	7 (28%)	18 (72%)		7 (31,8%)	15 (68,2%)	
EFV+3TC+d4T	2 (22,2%)	7 (77,8%)		0	8 (100%)	
EFV+3TC+AZT	6 (19,4%)	25 (80,6%)		2 (7,7%)	24 (92,3%)	
EFV+3TC+TDF	10 (18,2%)	40 (72,7%)		11 (23,9%)	35 (76,1%)	
3TC+ABC+AZT	0	8 (100%)		0	8 (100%)	

En las pautas que contenían atazanavir (ATV/r) o didanosina (ddl) se analizaron aquellos factores que podían estar asociados con peor respuesta inmunológica, como son CD4+ basales <100 células/ μ L, edad avanzada (>50 años), coinfección VHC y viremia detectable mantenida^{70-75,147}. Un 71,4% de los pacientes tratados con ATV/r presentaban coinfección por VHC, un 28,6% inmunodepresión basal severa y un 14,3% tenían una edad superior a 50 años. 2 pacientes (28,6%) no mantuvieron una viremia indetectable a lo largo del tratamiento y en 1 (14,3%) no se consiguió CVP indetectable a lo largo del tratamiento. En el grupo de pacientes tratados con didanosina un 76,5% presentaban coinfección por VHC y un 5,9% inmunodepresión basal severa. En 10 casos (58,9%) no se mantuvo la viremia indetectable a lo largo del tratamiento y en 2 casos (11,8%) no se consiguieron CVP<50 copias/mL.

Los factores que mostraron mayor tendencia a peor respuesta inmunológica en las pautas con didanosina y atazanavir fueron la coinfección por VHC y la ausencia de una CVP <50 copias/mL mantenida durante el tratamiento.

Al comparar la *respuesta inmunológica según la pauta incluyese efavirenz o un inhibidor de la proteasa potenciado* observamos incrementos de linfocitos CD4+ similares tras 12 meses de tratamiento y ligeramente superiores tras 24 meses en las pautas que contenían efavirenz (130 vs 90), aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) (tabla 23).

Obtuvimos mayores porcentajes de respuesta inmunológica tras el primer año de tratamiento en las pautas basadas en IP/r (88,9% vs 80%, $p=0,285$). Sin embargo, tras dos años de tratamiento obtuvimos mayores porcentajes de respuesta inmunológica en las pautas que contenían EFV (76,6% vs 70,6%, $p=0,624$). En ambos periodos de tiempo las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

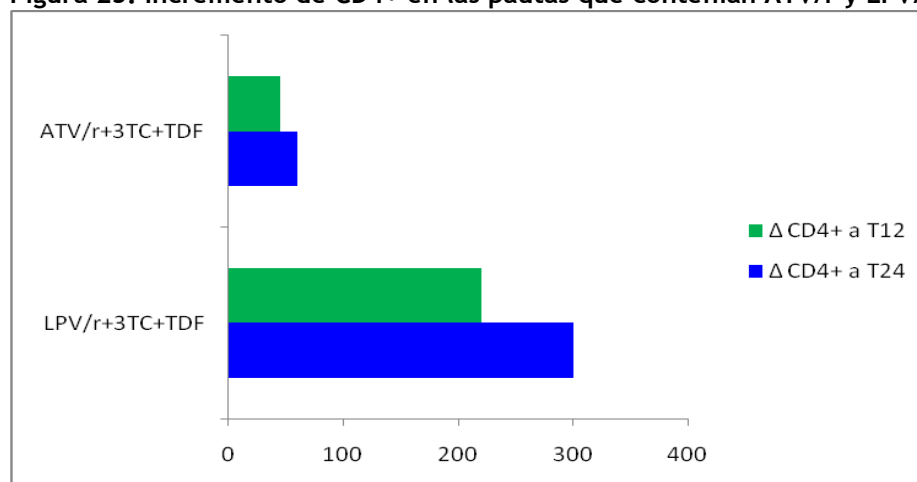
Tabla 23: Incremento de linfocitos CD4 en las pautas con EFV y con IP/r.

TARV	Incremento de CD4+ tras 12 meses Mediana (Rango intercuartil)	Incremento de CD4+ tras 24 meses Mediana (Rango intercuartil)
EFV + 3TC+TDF	105 (220)	130 (313)
IP/r + 3TC+TDF	110 (315)	90 (350)
p	0,717	0,935

EFV: Efavirenz; IP/r: Inhibidor de la proteasa potenciado; ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleosídico

El *IP/r asociado con un mayor incremento de linfocitos CD4+* en los periodos de tiempo analizados fue lopinavir/ritonavir (183 vs 84 a t_{12} y 300 vs 60 a t_{24}) (figura 23) aunque las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas tras 24 meses ($p=0,039$). El porcentaje de pacientes con respuesta inmunológica adecuada fue similar en el grupo de lopinavir/ritonavir y en el de atazanavir/ritonavir tras 12 meses (90% vs 87,5%; $p=0,867$) pero fue muy superior en el grupo de lopinavir/ritonavir tras 24 meses de tratamiento (88,9% vs 50%; $p=0,079$).

Figura 23: Incremento de CD4+ en las pautas que contenían ATV/r y LPV/r.



Si analizamos las *respuesta inmunológica según las diferentes parejas de análogos nucleosídicos* se observa que la pareja 3TC+AZT fue la que mayor incremento de linfocitos CD4+ presentó tras 12 y 24 meses, apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes parejas únicamente tras 24 meses de tratamiento. El grupo que incluía didanosina (3TC+ddl) fue el que presentó menor incremento de linfocitos CD4, grupo compuesto por un mayor número de pacientes coinfectados por VHC ($p=0,002$).

Tabla 24: Incremento de linfocitos CD4 en las diferentes parejas de análogos nucleosídicos

Pareja de ITIAN	Incremento de CD4+ tras 12 meses Mediana (Rango intercuartil)	Incremento de CD4+ tras 24 meses Mediana (Rango intercuartil)
3TC+ddl	60 (258)	-3 (208)
3TC+d4T	116 (311)	173 (279)
3TC+TDF	110 (220)	130 (313)
3TC+AZT	132 (256)	180 (198)
p	0,343	0,002

Cuando comparamos los resultados de respuesta inmunológica de dos en dos pautas, tomando como pauta comparadora 3TC+TDF solamente obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre tenofovir (TDF) y didanosina (ddl).

Según podemos observar en la tabla 22, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pacientes con respuesta inmunológica adecuada tras 12 y 24 meses de tratamiento, aunque los valores fueron ligeramente superiores en las pautas que contenían zidovudina o estavudina.

Los resultados tras 24 meses de tratamiento presentados hasta ahora se resumen en la tabla 25, observándose:

- **- Respuesta virológica (CVP<50 copias/mL):**
- *A) Alta:* pacientes tratados con EFV+3TC+TDF, EFV+3TC+AZT, EFV+3TC+ddl y 3 ITAN.
- *B) Media:* pacientes tratados con ATV/r+3TC+TDF, LPV/r+3TC+TDF ó EFV+3TC+d4T.
- **- Respuesta inmunológica:**
- *A) Alta:* pacientes tratados con LPV/r+3TC+TDF, EFV+3TC+d4T, EFV+3TC+AZT, EFV+3TC+TDF, 3 ITAN.
- *C) Baja:* pacientes tratados con ATV/r+3TC+TDF y EFV+3TC+ddl.

Tabla 25: Resumen de las respuestas virológica e inmunológica tras 24 meses de tratamiento

ESQUEMA TARV	CVP<50 T24	FR VIR T24	INCREMENTO DE CD4+ T24	RPTA INM T24
LPV/r+3TC+TDF	7 58,3%	5 41,7%	300	8 88,9%
ATV/r+3TC+TDF	6 66,7%	3 33,3%	60	4 50%
EFV+3TC+ddl	17 70,8%	7 29,2%	-3	15 68,2%
EFV+3TC+d4T	5 55,6 %	4 44,4%	173	8 100%
EFV+3TC+AZT	19 70,4%	8 29,6%	180	24 92,3%
EFV+3TC+TDF	40 74,1%	14 25,9%	130	35 76,1%
3TC+ABC+AZT	7 87,5%	0	206,5	8 100%

CVP: Carga viral plasmática; FR VIR: Fracaso virológico; RPTA INM: Respuesta inmunológica

6.3.2.3.- Análisis de la respuesta clínica:

Para estudiar la respuesta clínica al tratamiento comparamos si el número de ingresos hospitalarios y el desarrollo de infecciones oportunistas estaba relacionado con una situación inmunológica severa en el paciente ($CD4 < 200$ células/ μ L).

Ingresos hospitalarios:

El número de ingresos hospitalarios observados tras 12 meses de tratamiento fue 40, disminuyendo ligeramente a 37 tras 24 meses de tratamiento.

Los ingresos correspondieron a los servicios de Urgencias, Medicina Interna, Digestivo, Psiquiatría y Hospital de Día de Oncología, con una media de días de ingreso/estancia de 1, 7, 2, 8 y 1 día respectivamente. Tras 24 meses de tratamiento los servicios con mayores porcentajes de ingresos acumulados fueron Urgencias (52,7%) y Medicina Interna (33%) (tabla 26).

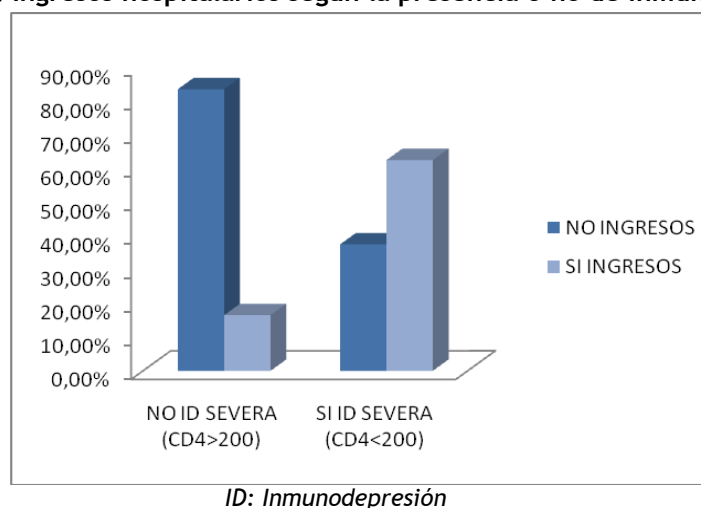
Tabla 26: Ingresos hospitalarios acumulados tras 24 meses de tratamiento

Tiempo de tratamiento	Pautas sin ingresos	Pautas con ingresos	Ingresos/pauta	Ingresos según tipo de servicio hospitalario. N (%)				
				URG	MIN	HDO	PSI	DIG
24 meses	124	112	1,6	59 52,7%	37 33%	6 5,3%	5 4,5%	5 4,5%

URG: Urgencias; MIN: Medicina Interna; HDO: Hospital de Día Oncología; PSI: Psiquiatría; DIG: Digestivo

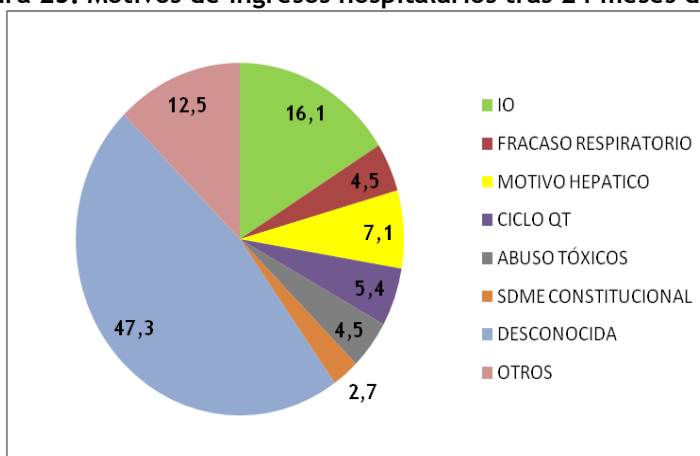
Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre los ingresos hospitalarios y la mala situación inmunológica ($CD4 < 200$ células/ μL) presente en los pacientes tras 24 meses de tratamiento ($p=0,002$) (figura 24).

Figura 24: Ingresos hospitalarios según la presencia o no de inmunodepresión severa



El principal motivo de estos ingresos fue el desarrollo de infecciones oportunistas (16,1%), principalmente neumonías bacterianas (61%) y tuberculosis pulmonar (28%) (figura 25). El alto porcentaje de causas desconocidas (47,3%) correspondió a los ingresos en el Servicio de Urgencias, servicio en el que no se ha registrado informáticamente el episodio clínico del ingreso del paciente en la base de datos asistencial de nuestro hospital hasta hace unos meses.

Figura 25: Motivos de ingresos hospitalarios tras 24 meses de tratamiento



IO: Infecciones oportunistas; QT: quimioterapia; SDME: Síndrome constitucional

Según podemos observar en la tabla 27 el mayor número de ingresos hospitalarios correspondió a los pacientes en tratamiento con EFV+3TC+TDF, ATV/r+3TC+TDF y EFV+3TC+ddl. Sin embargo, al estudiar la relación entre los ingresos hospitalarios y las pautas de TARV observamos que solamente 1 ingreso estuvo relacionado directamente con el tratamiento, correspondiendo a una nefropatía secundaria a tenofovir.

Tabla 27: Número de ingresos hospitalarios tras la instauración del TARV

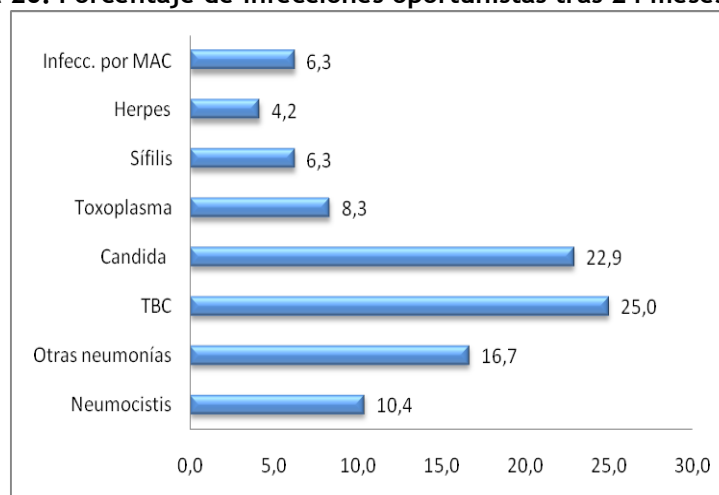
	Ingresos tras 6 meses de TARV	Ingresos tras 12 meses de TARV	Ingresos tras 24 meses de TARV
LPV/r+3TC+TDF	2	4	7
ATV/r+3TC+TDF	6	14	16
EFV+3TC+ddl	6	11	16
EFV+3TC+d4T	2	6	14
EFV+3TC+AZT	3	9	15
EFV+3TC+TDF	12	27	38
3TC+ABC+AZT	2	2	4

Enfermedades oportunistas:

Como ya se ha comentado en el apartado “Material y Métodos” se entiende por enfermedades oportunistas las infecciones oportunistas (IO) y los procesos neoplásicos asociados a la infección por VIH.

Durante el periodo de estudio se desarrollaron 48 IO en el total de pacientes estudiados. Las más frecuentes fueron 12 tuberculosis (25%), 11 candidiasis (22,9%) y 8 neumonías bacterianas (16,7%) (figura 26).

Figura 26: Porcentaje de infecciones oportunistas tras 24 meses de TARV.



MAC: Micobacterium avium intracellulare; TBC: Tuberculosis

Debido al escaso número de IO desarrolladas a lo largo del estudio, al analizarlas según las pautas de tratamiento utilizadas o según el estadio inmunológico de los pacientes no encontramos asociación estadísticamente significativa entre cada pareja de variables (tablas 28 y 29), sin embargo podemos observar que los pacientes con peor situación inmunológica (aquellos tratados con ATV/r+3TC+TDF o EFV+3TC+ddI) desarrollaron más IO a lo largo del tratamiento.

Tabla 28: Número de infecciones oportunistas (IO) según la pauta de tratamiento

PAUTA	IO A T12		P	IO A T24		P
	NO	SI		NO	SI	
LPV/r+3TC+TDF	12 (92,3%)	1 (7,7%)	0,871	13 (100%)	0	0,797
ATV/r+3TC+TDF	8 (88,9%)	1 (11,1%)		8 (88,9%)	1 (11,1%)	
EFV+3TC+ddi	23 (92%)	2 (8%)		23 (92%)	2 (8%)	
EFV+3TC+d4T	9 (90%)	1 (10%)		10 (100%)	0	
EFV+3TC+AZT	30 (96,8%)	1 (3,2%)		29 (93,5%)	2 (6,5%)	
EFV+3TC+TDF	49 (89,1%)	6 (10,9%)		49 (89,1%)	6 (10,9%)	
3TC+ABC+AZT	8 (100%)	0		7 (87,5%)	1 (12,5%)	

T: meses de tratamiento antirretroviral

Tabla 29: Número de infecciones oportunistas (IO) según el estadio inmunológico.

T6	IO		P	T12	IO		P
	NO	SI			NO	SI	
CD4 \geq 500	61 95,3%	3 4,7%	0,512	CD4 \geq 500	66 95,7%	3 4,3%	0,056
CD4:499-200	45 90%	5 10%		CD4:499-200	48 85,7%	8 14,3%	
CD4<200	33 94,3%	2 5,7%		CD4<200	16 100%	0	

T24	IO		P
	NO	SI	
CD4 \geq 500	58 92,1%	5 7,9%	0,32
CD4:499-200	41 89,1%	5 10,9%	
CD4<200	6 75%	2 25%	

T: meses de tratamiento antirretroviral

Solamente 2 pacientes desarrollaron procesos neoplásicos, uno un linfoma no Hodgkin (LNH) y otro un carcinoma de recto. Ambos presentaban un estadio inmunológico 2 (CD4+:200-499 células/ μ L).

6.3.3.- FACTORES RELACIONADOS CON EL FRACASO DEL TRATAMIENTO:

Los factores que en la literatura⁵ han demostrado estar asociados con fracaso al tratamiento antirretroviral son:

1. La baja adherencia al tratamiento.
2. La toxicidad secundaria al mismo. Este factor se estudiará detenidamente en el apartado 6.3.4. “Modificación de la terapia antirretroviral”.
3. El desarrollo de mutaciones de resistencia a los fármacos antirretrovirales.
4. El historial farmacoterapéutico del paciente (pautas de rescate versus pautas naive).

6.3.3.1.- Adherencia al tratamiento:

La adherencia en este estudio fue evaluada utilizando dos métodos indirectos, el registro de dispensaciones y el test de adherencia SMAQ.

Tabla 30a: Adherencia tras 12 meses de TARV

	T12				
	ADH REGISTRO		ADH SMAQ		
	Buena	Mala	Buena	Mala	No evaluable
LPV/r+3TC+TDF	10 100%	0	9 90%	1 10%	0
ATV/r+3TC+TDF	7 87,5%	1 12,5%	6 75%	2 25%	0
EFV+3TC+ddl	21 84%	4 16%	15 60%	9 36%	1 4%
EFV+3TC+d4T	3 33,3%	6 66,7%	4 44,4%	3 33,3%	2 22,2%
EFV+3TC+AZT	26 83,9%	5 16,1%	24 77,4%	6 19,4%	1 3,2%
EFV+3TC+TDF	43 86%	7 14%	35 70%	12 24 %	3 6%
3TC+ABC+AZT	6 75%	2 25%	3 37,5%	4 50%	1 12,5%
P	0,006		0,287		

Tabla 30b: Adherencia tras 24 meses de TARV

	T24				
	ADH REGISTRO		ADH SMAQ		
	Buena	Mala	Buena	Mala	No evaluable
LPV/r+3TC+TDF	9 100%	0	8 88,9%	1 11,1%	0
ATV/r+3TC+TDF	7 87,5%	1 12,5%	6 75%	2 25%	0
EFV+3TC+ddl	19 86,4%	3 13,6%	15 68,2%	6 27,3%	1 4,5%
EFV+3TC+d4T	3 37,5%	5 62,5%	3 37,5%	3 37,5%	2 25%
EFV+3TC+AZT	20 76,9%	6 23,1%	18 69,2%	7 26,9%	1 3,8%
EFV+3TC+TDF	39 83%	8 17%	32 68,1%	12 25,5 %	3 6,4%
3TC+ABC+AZT	6 75%	2 25%	3 37,5%	4 50%	1 12,5%
P	0,045		0,446		

En la tabla 30 podemos observar diferencias estadísticamente significativas en los valores de adherencia entre los distintos grupos de tratamiento tras 12 y 24 meses cuando esta se calcula según el registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia ($p=0,006$ y $p=0,045$).

Los valores obtenidos según el test SMAQ son ligeramente inferiores a los obtenidos con el registro de dispensaciones, no existiendo diferencias significativas en ningún periodo de tiempo estudiado ($p=0,287$ y $p=0,446$). Sin embargo, podemos observar que cuando valoramos la adherencia por uno u otro método indirecto las pautas asociadas con peor adherencia siempre fueron EFV+3TC+d4T y 3TC+ABC+AZT.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de adherencia entre las pautas que contenían efavirenz o un inhibidor de la proteasa

potenciado tras 12 o 24 meses de tratamiento ($p>0,05$) (tabla 31), aunque los valores fueron ligeramente superiores en las pautas basadas en un IP/r.

Tabla 31: Adherencia de las pautas con un IP/r y las pautas con EFV tras 12 y 24 meses

	T12				
	ADH REGISTRO		ADH SMAQ		
	Buena	Mala	Buena	Mala	No evaluable
EFV + 3TC+TDF	43 86%	7 14%	35 70%	12 24%	3 6%
IP/r + 3TC+TDF	17 94,4%	1 5,6%	15 83,3%	3 16,7%	0
P	0,340		0,423		

	T24				
	ADH REGISTRO		ADH SMAQ		
	Buena	Mala	Buena	Mala	No evaluable
EFV + 3TC+TDF	39 83%	8 17%	32 68,1%	12 25,5%	3 6,4%
IP/r + 3TC+TDF	16 94,1%	1 5,9%	14 82,4%	3 17,6%	0
P	0,258		0,413		

El porcentaje de pacientes con buena adherencia a los dos IP/r utilizados fue alto (>75%) en los dos periodos de tiempo analizados, observándose valores ligeramente superiores para LPV/r (tabla 30 a y 30 b), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Analizando los valores de adherencia de las parejas de análogos nucleosídicos en las tablas 30a y 30b, observamos que la adherencia tras 12 y 24 meses de tratamiento calculada por uno u otro método siempre resultó inferior en aquellos pacientes tratados con 3TC+d4T, resultando la diferencia estadísticamente significativa cuando la adherencia se calculaba según el registro de dispensaciones ($p=0,003$ a t_{12} y $p=0,025$ a t_{24}). Los pacientes tratados con otras parejas de ITIAN presentaron unos niveles de adherencia similares.

Observamos un mayor porcentaje de pacientes con CVP indetectable (CVP<50 copias/mL) cuando la adherencia era buena, evaluada por cualquiera de los métodos. Las diferencias sólo resultaron estadísticamente significativas tras 12 meses de TARV cuando la adherencia se evaluó con el test SMAQ (tabla 32), probablemente por el pequeño tamaño muestral.

Tabla 32: Respuesta virológica según el nivel de adherencia (ADH)

		CVP<50 A T12		CVP<50 A T24	
		NO	SI	NO	SI
ADH SMAQ	Buena	22 (57,9%)	74 (71,8%)	15 (55,6%)	70 (69,3%)
	Mala	11 (28,9%)	26 (25,2%)	10 (37%)	25 (24,8%)
	No evaluable	5 (13,2%)	3 (2,9%)	2 (7,4%)	6 (5,9%)
	p	0,048		0,395	
ADH REGISTRO FARMACIA	Buena	29 (76,3%)	87 (84,5%)	19 (70,4%)	84 (83,2%)
	Mala	9 (23,7%)	16 (15,5%)	8 (29,6%)	17 (16,8%)
	p	0,261		0,136	

CVP: Carga viral plasmática; T: meses de tratamiento

La relación entre los factores asociados a peor adherencia al tratamiento¹¹⁵ y la respuesta virológica se refleja en la tabla 33. Los factores analizados fueron la frecuencia de dosificación, el número de comprimidos diarios, la coinfección por el VHC, la comorbilidad psiquiátrica, el consumo de alcohol y/o drogas, la lipodistrofia y la calidad de vida autopercibida por el paciente. Sólo encontramos diferencias significativas en la respuesta virológica en los pacientes consumidores de alcohol y/o drogas; pero observamos una peor respuesta virológica cuando el paciente presentaba comorbilidad psiquiátrica o lipodistrofia y/o una calidad de vida autorreferida <60%.

Tabla 33: Respuesta virológica según la presencia de factores asociados con mala adherencia al tratamiento.

FACTORES RELACIONADOS CON LA ADH		RESPUESTA VIROLÓGICA A T12			RESPUESTA VIROLÓGICA A T24		
		SI	NO	p	SI	NO	P
Frecuencia de dosificación	Pauta QD	58 (69,9%)	25 (30,1%)	0,310	56 (80%)	14 (20%)	0,520
	No pauta QD	45 (77,8%)	13 (22,4%)		36 (75%)	12 (25%)	
Número de comprimidos	≤ 4	95 (72,5%)	36 (27,5%)	0,607	87 (77,7%)	25 (22,3%)	0,745
	> 4	8 (80%)	2 (20%)		5 (83,3%)	1 (16,7%)	
Coinfección VHC	SI	44 (66,7%)	22 (33,3%)	0,109	42 (80,8%)	10 (19,2%)	0,514
	NO	59 (78,7%)	16 (21,3%)		50 (75,8%)	16 (24,2%)	
Comorbilidad psiquiátrica	SI	19 (65,5%)	10 (34,5%)	0,305	19 (73,1%)	7 (26,9%)	0,496
	NO	84 (75%)	28 (25%)		73 (79,3%)	19 (20,7%)	
Consumo de tóxicos (alcohol y/o drogas)	SI	24 (60%)	16 (40%)	0,028	22 (66,7%)	11 (33,3%)	0,055
	NO	79 (78,2%)	22 (21,8%)		70 (82,4%)	15 (17,6%)	
Desarrollo de lipodistrofia	SI	6 (60%)	4 (40%)	0,335	6 (75%)	2 (25%)	0,834
	NO	97 (74%)	34 (26%)		86 (78,2%)	24 (21,8%)	
Calidad de vida	Buena (>60%)	70 (76,1%)	22 (23,9%)	0,412	66 (81,5%)	15 (18,5%)	0,083
	Mala (<60%)	17 (68%)	8 (32%)		12 (63,2%)	7 (36,8%)	

QD: Una vez al día; VHC: Virus hepatitis C

6.3.3.2.- Resistencia a los fármacos antirretrovirales:

Durante el periodo de estudio se solicitaron 17 test de resistencias en las 151 pautas analizadas.

10 test (58,8%) se solicitaron antes del inicio de la pauta y de estos 10 test, 1 no fue valorable por la presencia de una CVP inferior a 1.000 copias/mL, en 7 no se encontraron resistencias primarias y en 2 se encontraron mutaciones de resistencias (uno a nelfinavir y otro a efavirenz y nevirapina).

7 test de resistencias (41,2%) se solicitaron tras el inicio de las pautas de tratamiento. 4 de ellos no fueron valorables, 1 no mostró resistencias a ningún fármaco antirretroviral y en 2 se encontraron resistencias a alguno de los fármacos de la pauta de tratamiento.

Tabla 34: Test de resistencias genotípicas realizados en la población analizada

Esquema TARV	Resultado del test de resistencias
EFV+3TC+ddl	<ul style="list-style-type: none"> . <u>Mutaciones a los análogos nucleosídicos</u>: K70E,G,R, L74V, M184V \Rightarrow R a 3TC, FTC y ddl. Pérdida de susceptibilidad a ABC. . <u>Mutaciones a los no nucleosídicos</u>: L100I, K103N \Rightarrow R a NVP y EFV. . <u>Mutaciones a los inhibidores de la proteasa</u>: L63H, V77I \Rightarrow ausencia de R.
EFV+3TC+d4T	<ul style="list-style-type: none"> . <u>Mutaciones a los análogos nucleosídicos</u>: M184V, R211Q, K219R \Rightarrow Alta R a 3TC y FTC. Pérdida de susceptibilidad a ABC. . <u>Mutaciones a los no nucleosídicos</u>: K103N, P225H \Rightarrow R a NVP y EFV. . <u>Mutaciones a los inhibidores de la proteasa</u>: L63P \Rightarrow ausencia de R

Al estudiar las características de cada una de las dos pautas que desarrollaron resistencias encontramos como característica común la ausencia de CVP indetectables a lo largo del tratamiento.

Tabla 35: Factores relacionados con el desarrollo de resistencias encontradas

TARV	Línea	Durabilidad (días)	TDR (meses)	Adherencia	
				SMAQ	RD
EFV+3TC+ddl	Primera (pauta naïve)	1790	56	Buena	>90%
EFV+3TC+d4T	Primera (pauta naïve)	2289	72	Mala	<<90%

TDR: Tiempo hasta el desarrollo de resistencias; RD: Registro de dispensaciones

TARV	Carga viral plasmática (copias/mL)				CD4+ (células/ μ L)			
	t0	t6	t12	t24	t0	t6	t12	t24
EFV+3TC+ddl	- ^a	19500	13100	2030	- ^a	800	990	770
EFV+3TC+d4T	62500	6130	276	3810	268	197	201	443

a: Falta de datos

6.3.3.3.- Historial farmacoterapéutico:

Comparamos el porcentaje de fracaso virológico (CVP>50 copias/mL) presente en los pacientes tratados con las pautas de TARV analizadas en función del tipo de línea de cada pauta, es decir pautas naïve (primeras líneas), pautas de rescate precoz (segundas líneas) y pautas de rescate avanzado (pautas de tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas).

Como puede observarse en la tabla 36 la ausencia de respuesta virológica no se correlacionó con un mayor historial de tratamiento antirretroviral previo en el paciente, ya que se obtuvo el mismo porcentaje de pacientes con CVP >50 copias/mL tras 24 meses de tratamiento en el grupo tratado con pautas naïve que en el grupo tratado con pautas de rescate avanzado (22,4%).

Tabla 36: Evolución de la respuesta virológica según la línea de tratamiento

	t=12	t=24
	TRATAMIENTOS CON CVP>50. N (%)	TRATAMIENTOS CON CVP>50. N (%)
Primeras líneas	13 (23,6%)	11 (22,4%)
Segundas líneas	6 (18,2%)	5 (16,7%)
Pauta de rescate avanzado	19 (35,8%)	11 (22,4%)
p	0,155	0,794

CVP: Carga viral plasmática; t: meses de tratamiento antirretroviral

6.3.4. MODIFICACIÓN DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL:

6.3.4.1. Durabilidad de las pautas de tratamiento:

De las 151 pautas analizadas, 113 (74,8%) permanecieron sin cambios durante más de 2 años, 7 (4,6%) se interrumpieron antes del primer año y 3 (2%) antes del primer semestre.

El análisis estadístico de la durabilidad por medio de la prueba de Kruskal-Wallis mostró diferencias significativas entre las siete pautas de tratamiento evaluadas ($p=0,000$).

Al analizar la durabilidad entre las *pautas que incluían efavirenz y las que incluían un inhibidor de la proteasa potenciado*, asociadas ambas a 3TC+TDF, se obtuvo también diferencias estadísticamente significativas ($p=0,048$) (tabla 37). La mediana de durabilidad fue de 940 días para las pautas que contenían EFV y 787 días para las que contenían un IP/r.

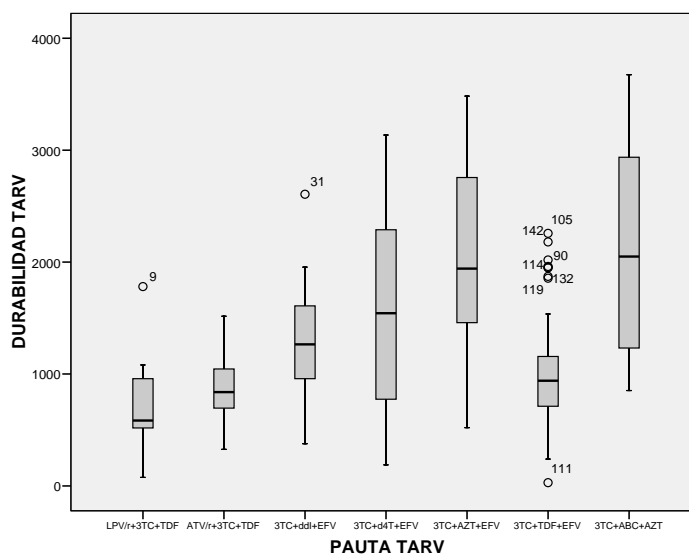
Tabla 37: Durabilidad de las pautas de TARV

PAUTA DE TARV	DURABILIDAD (días)		
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
LPV/r+3TC+TDF	584	364	992
ATV/r+3TC+TDF	838	660,5	1.178,5
EFV+3TC+ddI	1.265	930,5	1.649,5
EFV+3TC+d4T	1.543	693	2.484
EFV+3TC+AZT	1.942	1.420	2.767
EFV+3TC+TDF	940	706	1.162
3TC+ABC+AZT	2.049,5	1.102,5	3.127

Las pautas con lopinavir presentaron una mediana de durabilidad menor (584 días; IIQ: 364-992) que las de atazanavir (838 días; IIQ: 660,5-1178,5) ($p=0,301$).

La diferencia encontrada en la durabilidad de las *parejas de análogos nucleosídicos* presentó alta significación estadística ($p=0,000$). Los tratamientos que incluían zidovudina (AZT) fueron los que mayor mediana de durabilidad presentaron (1.942 días) (tabla 37 y figura 27).

Figura 27: Durabilidad de las pautas de tratamiento



6.3.4.2. Motivos del cambio de tratamiento:

Durante el periodo de estudio se discontinuaron 77 tratamientos de los 151 estudiados, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las siete pautas analizadas ($p=0,000$). 10 (6,6%) se discontinuaron debido a la pérdida de seguimiento de los pacientes por traslado a otros centros hospitalarios y 16 (10,6%) por simplificación de tratamiento. Exceptuando estas causas, los principales motivos de discontinuación del TARV fueron la toxicidad (19/151), el fracaso virológico (15/151) y el abandono voluntario (7/151) (figura 28 y tabla 38).

Figura 28: Motivos de discontinuación del tratamiento antirretroviral

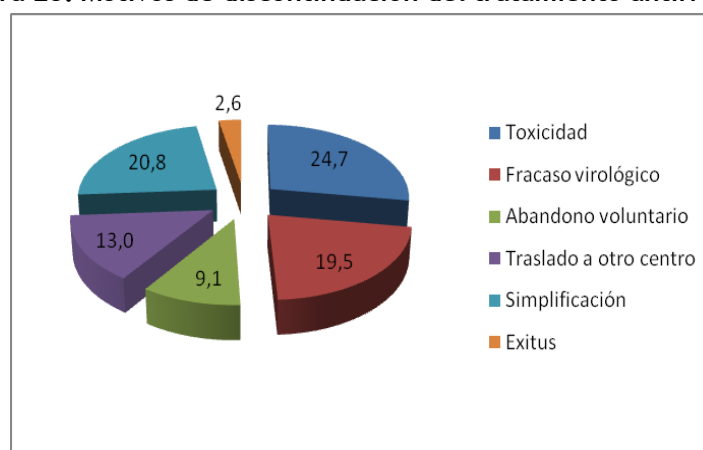


Tabla 38a: Causas de modificación del tratamiento antirretroviral

Pauta de tratamiento	Pautas modificadas	Toxicidad	Fracaso virológico	Simplificación
LPV/r+3TC+TDF	5/13 (38,5%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)	0
ATV/r+3TC+TDF	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1/3 (33,3%)	0
EFV+3TC+ddl	21/24 (84%)	4/21 (19,1%)	6/21 (28,6%)	6/21 (28,6 %)
EFV+3TC+d4T	10/10 (100%)	3/10 (30%)	2/10 (20%)	3/10 (30%)
EFV+3TC+AZT	22/31 (71%)	5/22 (22,7%)	4/22 (18,2%)	7/22 (31,8%)
EFV+3TC+TDF	13/55 (23,6%)	3/13 (23,1%)	0	0
3TC+ABC+AZT	3/8 (37,5%)	1/3 (33,3%)	1/3 (33,3%)	0

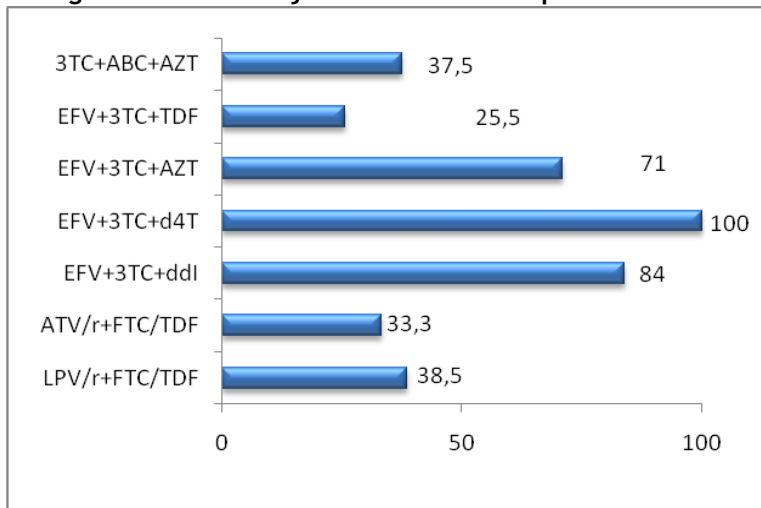
Tabla 38b: Causas de modificación del tratamiento antirretroviral

Pauta de tratamiento	Abandono		Exitus	Otras causas
	V	T		
LPV/r+3TC+TDF	0	2/5 (40%)	0	0
ATV/r+3TC+TDF	0		1/3 (33,3%)	0
EFV+3TC+ddl	3/21 (14,3%)	0	0	2/21 (9,5%)
EFV+3TC+d4T	0	2/10 (20%)	0	0
EFV+3TC+AZT	0	4/22 (18,2%)	0	2/22 (9,1%)
EFV+3TC+TDF	4/13 (30,8%)	2/13 (15,4%)	1/13 (7,7%)	3/13 (23,1%)
3TC+ABC+AZT	0		0	1/3 (33,3%)

V: Abandono voluntario; T: Pérdida de seguimiento por traslado a otro centro hospitalario

Las pautas que se modificaron en mayor medida fueron EFV+3TC+d4T (10/10, 100%), EFV+3TC+ddI (21/25, 84%) y EFV+3TC+AZT (22/31, 71%) (figura 29).

Figura 29: Porcentaje de cambio de las pautas de tratamiento

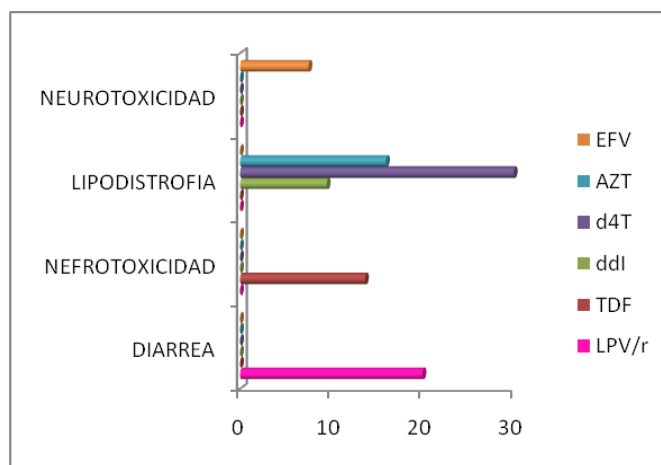


Entre las diferentes causas de modificación del tratamiento antirretroviral destaca la toxicidad asociada a LPV/r+3TC+TDF (2/5, 40%), ATV/r+3TC+TDF y 3TC+ABC+AZT (1/3, 33,3%) (tabla 38). El síndrome de lipodistrofia fue el motivo de cambio por toxicidad más frecuente (7/18, 39%). La modificación por falta de respuesta virológica se observó principalmente con ATV/r+3TC+TDF y 3TC+ABC+AZT (33%) y EFV+3TC+ddI (28,6%).

La toxicidad, entendida como sospecha de efecto adverso relacionado con el tratamiento antirretroviral, puede motivar o no la discontinuación de la pauta responsable, por eso en este estudio nos pareció conveniente estudiar de forma independiente aquellos efectos adversos asociados al TARV que condujeron a la discontinuación del tratamiento y aquellos efectos adversos que no motivaron ningún cambio de la pauta de tratamiento por no considerarse de relevancia significativa por el clínico responsable del paciente.

En las pautas modificadas, las toxicidades asociadas a fármacos antirretrovirales específicos que motivaron el cambio de tratamiento fueron el síndrome de lipodistrofia por estavudina (d4T) (3/10; 30%), zidovudina (AZT) (4/25; 16%) o didanosina (ddl) (2/21; 9,5%); la nefrotoxicidad por tenofovir (TDF) (3/22; 13,7%), la toxicidad neurológica por efavirenz (EFV) (5/67; 7,5%) y las alteraciones gastrointestinales (diarrea) por lopinavir (LPV/r) (1/5; 20%) (figura 30).

Figura 30: Porcentaje de discontinuación del tratamiento antirretroviral por toxicidad



EFV: Efavirenz; AZT: Zidovudina; d4T: Estavudina; ddl: Didanosina; TDF: Tenofovir; LPV/r: Lopinavir/ritonavir

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pautas que se modificaron por toxicidad y que contenían efavirenz o un inhibidor de la proteasa potenciado. Las principales toxicidades que motivaron el cambio de tratamiento fueron la toxicidad neurológica (5,5%) en el grupo de EFV y la toxicidad gastrointestinal (diarrea) (4,5%) en el grupo de LPV/r.

El porcentaje de pacientes que modificaron el tratamiento por toxicidad fue similar en las pautas que incluían lopinavir/ritonavir y atazanavir/ritonavir (20% vs 14,3%, $p=0,761$).

Las pautas que contenían el análogo nucleosídico estavudina (d4T) presentaron mayor cambio por toxicidad que las pautas que incluían otros análogos nucleosídicos ($p=0,000$).

Al analizar aquellos efectos adversos asociados a los fármacos antirretrovirales que no motivaron la suspensión de la pauta de tratamiento, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre estos efectos y el tipo de pauta antirretroviral ($p=,000$) (tabla 40). Las pautas asociadas a mayor toxicidad que no indujeron al cambio fueron EFV+3TC+d4T y ATV/r+3TC+TDF (figura 31).

Tabla 39a: Toxicidad asociada al TARV que no motivó cambio en la pauta.

PAUTA TARV	SLD	TOXICIDAD LIPÍDICA			NEFROTOXICIDAD
		HIPERCOL	HIPERTG	MIXTA	
LPV/r+3TC+TDF	0	0	2/13 (15,4%)	1/13 (7,7%)	1/13 (7,7%)
ATV/r+3TC+TDF	0	0	2/9 (22,2%)	0	1/9 (11,1%)
EFV+3TC+ddI	2/25 (8%)	1/25 (4%)	0	0	0
EFV+3TC+d4T	5/10 (50%)	3/10 (30%)	1/10 (10%)	0	0
EFV+3TC+AZT	2/31 (6,5%)	7/31 (22,6%)	5/31 (16,1%)	2/31 (6,5%)	0
EFV+3TC+TDF	0	5/55 (9,1%)	4/55 (7,3%)	0	2/55 (3,7%)
3TC+ABC+AZT	1/8 (12,5%)	0	1/8 (12,5%)	0	0

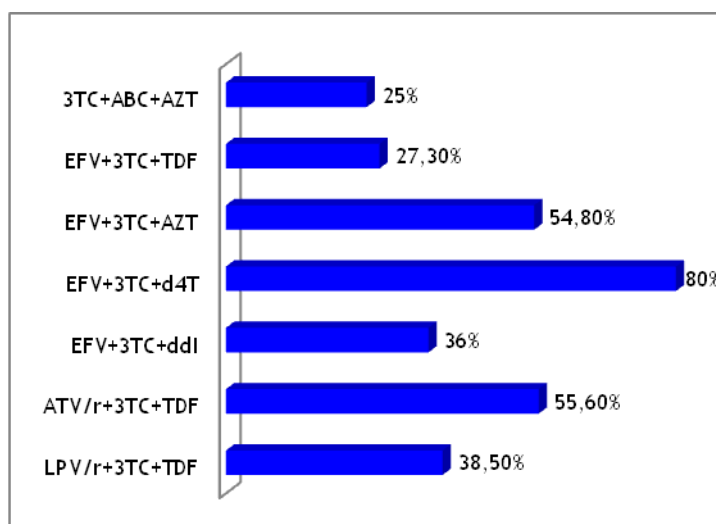
SLD: Síndrome de Lipodistrofia; HIPERCOL: Hipercolesterolemia; HIPERTG: Hipertrigliceridemia

Tabla 39b: Toxicidad asociada al TARV que no motivó cambio en la pauta

PAUTA TARV	HEPATOTOXICIDAD				NEUROTOXICIDAD	TOXICIDAD GI
	↑ AST ó ALT	↑ GGT	ESTEATOSIS	↑ Bi		
LPV/r+3TC+TDF	0	1/13 (7,7%)	0	0	0	1/13 (7,7%)
ATV/r+3TC+TDF	0	0	0	2/9 (22,2%)	0	0
EFV+3TC+ddI	1/25 (4%)	1/25 (4%)	2/25 (8%)	0	2/25 (8%)	0
EFV+3TC+d4T	0	1/10 (10%)	0	0	0	0
EFV+3TC+AZT	1/31 (3,2%)	5/31 (16,1%)	0	1/31 (3,2%)	0	0
EFV+3TC+TDF	1/55 (1,8%)	2/55 (3,7%)	0	2/55 (3,7%)	2/55 (3,7%)	0
3TC+ABC+AZT	0	0	0	0	0	0

AST: Aspartato transferasa; ALT: Alanino transferasa; GGT: Gammaglutamiltransferasa; Bi: Bilirrubina; Toxicidad GI: Toxicidad gastrointestinal

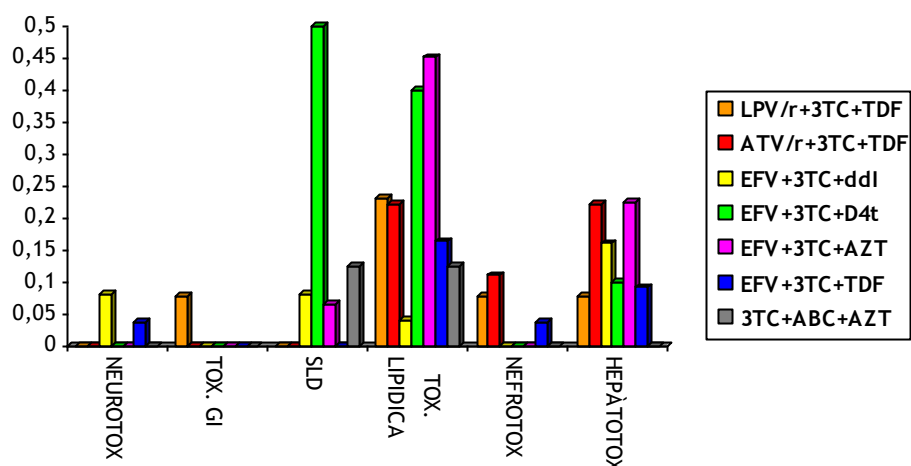
Figura 31: Toxicidad asociada al TARV que no motivó cambio de tratamiento



Entre los efectos secundarios más frecuentes (figura 32) observamos el síndrome de lipodistrofia (SLD) en el 50% de las pautas que contenían estavudina. La hiperlipidemia se presentó en el 23% de las pautas que incluían efavirenz y en el 22,7% de las pautas basadas en un inhibidor de la proteasa potenciado. Los

inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos asociados con mayor toxicidad lipídica fueron zidovudina (57,7%) y estavudina (40%).

Figura 32: Toxicidad secundaria al tratamiento antirretroviral



La hepatotoxicidad analizada fue la hipertransaminemia, la hiperbilirrubinemia y la esteatosis hepática. La hipertransaminemia fue definida como una elevación 5 veces superior al valor basal de ALT y/o AST ó 3,5 veces superior si existía alteración basal de las transaminasas^{131,132} y la hiperbilirrubinemia como una elevación de la bilirrubina total 2,5 veces superior al valor basal. Estos tipos de toxicidad se presentaron con mayor frecuencia en el grupo EFV+3TC+AZT (22,5%) y en ATV/r+3TC+TDF (22,2%).

La nefrotoxicidad apareció únicamente en el 22,5% de las pautas que incluían TDF.

Del estudio de efectividad de las 7 pautas de tratamiento analizadas podemos resumir los siguientes aspectos:

- La repuesta virológica e inmunológica de las pautas basadas en efavirenz o inhibidores de la proteasa es similar.

- Lopinavir o atazanavir potenciados con ritonavir muestran una respuesta virológica similar pero la respuesta inmunológica es más favorable con lopinavir/ritonavir.

- Con la excepción de las pautas que contienen didanosina, que muestra una respuesta inmunológica menor, las diferentes combinaciones de análogos nucleosídicos tienen una efectividad similar.

- Con respecto a la efectividad clínica no existe relación entre las diferentes pautas comparadas y el número de infecciones oportunistas desarrolladas e ingresos hospitalarios.

6.4.- COSTES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

Como ya hemos señalado en la introducción, los diferentes costes asociados a la infección VIH/SIDA se pueden clasificar en¹⁸:

1. Costes directos:

- c) *Sanitarios*: fármacos antirretrovirales, monitorización, pruebas diagnósticas, otros soportes farmacológicos, tratamiento de los acontecimientos adversos producidos por medicamentos, fracasos terapéuticos, tiempo del personal sanitario, hospitalización, etc.
- d) *No sanitarios*: transporte, servicios sociales, costes de familiares.

2. Indirectos:

- c) *Capacidad productiva* del paciente: pérdida de horas de trabajo, disminución salarial, impacto en la carrera profesional, etc.
- d) *Capacidad formativa* del paciente: pérdida de escolarización.

3. Intangibles: dolor, sufrimiento.

6.4.1.- COSTES DIRECTOS:

Los costes directos evaluados en este estudio fueron todos de tipo sanitario:

- - Coste de la pauta antirretroviral.
- - Coste de la consulta médica.
- - Coste de la consulta farmacéutica.
- - Coste del fracaso: TARV de rescate \pm determinación de la CVP extra sobre el protocolo \pm estudio de resistencias.
- - Coste de los ingresos hospitalarios.

6.4.1.1.- Costes de los fármacos y pautas antirretrovirales:

- El coste de los diferentes fármacos antirretrovirales queda recogido en la tabla 40 que se muestra a continuación.

Tabla 40: Coste a PVL en euros de los fármacos antirretrovirales

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	POSOLÓGIA	COSTE DIARIO	COSTE MENSUAL	COSTE ANUAL
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS NUCLEOSÍDICOS					
Didanosina (ddl)	Videx 250 mg	250 mg/24 h	3,3 €	99 €	1.204,5 €
Estavudina (d4T)	Zerit 30 mg	30 mg/12 h	4,52 €	135,6 €	1.649,8 €
Lamivudina (3TC)	Epivir 300 mg	300 mg/24 h	5,11 €	153,3 €	1.865,15 €
Tenofovir (TDF)	Viread 245 mg	245 mg/24 h	9,97 €	299,1 €	3.639,05 €
Zidovudina (AZT)	Zidovudina 250 mg	250 mg/12 h	1,3 €	39 €	474,5 €
Emtricitabina/ Tenofovir (FTC/TDF)	Truvada 200/245 mg	200/245 mg cada 24 h	15 €	450 €	5.475 €
Lamivudina/Abacavir (3TC/ABC)	Kivexa 300/600 mg	300/600mg cada 24h	12,33 €	369,9 €	4.500,45 €
Lamivudina/Abacavir /Zidovudina (3TC/ABC/AZT)	Trizivir 150/300/300 mg	150/300/300 mg cada 12 h	17 €	510 €	6.205 €
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS NUCLEOSÍDICOS					
Efavirenz (EFV)	Sustiva 600 mg	600 mg/24 h	9,19 €	275,7 €	3.354,35 €
Nevirapina (NVP)	Viramune 200 mg	400 mg/24 h	6,92 €	207,6 €	2.525,8 €
INHIBIDORES DE LA PROTEASA					
Atazanavir (ATV)	Reyataz 150 mg	300 mg/24 h	1 5,92 €	477,6 €	5.810,08 €
Ritonavir (RTV)	Norvir 100 mg	100 mg/24 h			
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Kaletra 200/50 mg	400/100 mg cada 12 h	13,88 €	416,4 €	5.066,2 €

PVL: Precio de venta del laboratorio

Como podemos observar en las tablas 40 y 41, la utilización de efavirenz frente a un inhibidor de la proteasa produce un ahorro anual por paciente entre 1.712 € y 2.456 €.

Tabla 41: Coste incremental de las pautas con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir con respecto a las pautas con efavirenz.

PAUTA TARV	COSTE ANUAL (€)	COSTE INCREMENTAL (€)
LPV/r+ FTC/TDF	10.541,2	1.711,85
ATV/r+ FTC/TDF	11.285,8	2.456,45
EFV+3TC+TDF	8.829,35	-

Con respecto a los inhibidores de la proteasa analizados, lopinavir/ritonavir presenta un menor coste anual (5.066 €) que atazanavir/ritonavir (5.810 €) (tabla 40), por lo que la utilización de LPV/r frente a ATV/r supone un ahorro de 745 euros anuales por paciente (tabla 42).

Tabla 42: Coste incremental de las pautas con atazanavir/ritonavir con respecto a lopinavir/ritonavir

PAUTA TARV	COSTE ANUAL (€)	COSTE INCREMENTAL (€)
LPV/r+ FTC/TDF	10.541,2	-
ATV/r+ FTC/TDF	11.285,8	744,6

Como puede observarse en la tabla 43, la combinación de análogos nucleosídicos más económica es 3TC+AZT (2.340 € anuales) y la que supone mayor coste es 3TC+TDF (5.504 € anuales). La utilización de 3TC+AZT frente a las otras parejas de análogos nucleosídicos supone un ahorro anual que varía entre 730 y 3.164,5 € por paciente.

Tabla 43: Coste a PVL en euros de las diferentes combinaciones de análogos nucleosídicos

COMBINACIÓN DE ITIAN	COSTE DIARIO (€)	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)
3TC+AZT	6,41	192,3	2.339,7
3TC+ddl	8,41	252,3	3.069,7
3TC+d4T	9,63	288,9	3.514,95
3TC+TDF	15,08	454,4	5.504,2

De las siete pautas evaluadas, EFV+3TC+AZT resulta ser la más económica (tabla 44). Su utilización frente a las otras seis supone un ahorro anual por paciente que varía entre 511 € y 5.592 €.

Tabla 44: Coste a PVL en euros de las pautas de tratamiento utilizadas en el estudio.

PAUTA TARV	COSTE DIARIO (€)	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)
LPV/r+3TC+TDF	28,88 €	866,4 €	10.541,2 €
ATV/r+3TC+TDF	30,92 €	927,6 €	11.285,8 €
EFV+3TC+ddl	17,6 €	528 €	6.424 €
EFV+3TC+d4T	18,82 €	564,6 €	6.869,3 €
EFV+3TC+AZT	15,6 €	468 €	5.694 €
EFV+3TC+TDF	24,19 €	725,7 €	8.829,35 €
3TC+ABC+AZT	17 €	510 €	6.205 €

6.4.1.2.- Otros costes directos:

En las siguientes tablas podemos observar el resto de costes directos presentes en el tratamiento de un paciente con infección por VIH: consultas, ingresos hospitalarios y fracasos terapéuticos.

Tabla 45: Coste de las consultas médicas y farmacéuticas

	Coste de las consultas médicas (€)	Coste de las consultas farmacéuticas (€)
1ª consulta	108,61	13,94
Consultas sucesivas	65,17	7,85

Tabla 46: Coste de los ingresos hospitalarios

Medicina Interna	Digestivo	Psiquiatría	Hospital de Día de Oncología	Urgencias	
				Ingresadas	No ingresadas
357,46 €	393,83 €	370,68 €	469,8 €	234,62 €	70,39 €

Como podemos observar en las tablas 47 y 48, existe poca variación en el coste medio por paciente de las consultas médicas y farmacéuticas entre los diferentes grupos de tratamiento tras 12 y 24 meses de tratamiento antirretroviral.

Tabla 47: Costes medios por paciente tras 12 meses de TARV

Esquema TARV	Coste de la pauta TARV	CCM	CCF	CFR	CIH	Coste total
LPV/r+3TC+TDF (n=13)	8.988,18	309,13	86,77	2.288,73	1.040,85	12.713,66
ATV/r+3TC+TDF (n=9)	11.155,25	362,05	99,15	121,9	5.222,81	16.961,16
EFV+3TC+ddl (n=25)	6.424	327,58	100,02	0	462,94	7.314,54
EFV+3TC+d4T (n=10)	6.536,19	284,57	96,11	311,17	741,98	7.970,02
EFV+3TC+AZT (n=31)	5.694	291,71	100,02	0,81	337,26	6.423,8
EFV+3TC+TDF (n=55)	8.495,53	396,54	96,75	66,73	1.087,73	10.143,28
3TC+ABC+AZT (n=8)	6.205	369,29	100,02	3,13	107,26	6.784,7

CCM: Coste de las consultas médicas; CCF: Coste de las consultas farmacéuticas;
CFR: Coste del fracaso; CIH: Coste de los ingresos hospitalarios

Tabla 48: Costes medios por paciente tras 24 meses de TARV

Esquema TARV	Coste de la pauta TARV	CCM	CCF	CFR	CIH	Coste total
LPV/r+3TC+TDF (n=13)	15.575,21	399,37	146,98	4.121,13	1.062,51	21.305,2
ATV/r+3TC+TDF (n=9)	20.709,53	471,31	182,64	1.292,73	6.924,84	29.581,05
EFV+3TC+ddl (n=25)	12.357,31	476,17	183,62	177,3	807,14	14.001,54
EFV+3TC+d4T (n=10)	12.185,95	401,88	173,6	1.637,41	2.854,46	17.253,3
EFV+3TC+AZT (n=31)	11.020,14	440,77	188,9	496,31	517,62	12.663,74
EFV+3TC+TDF (n=55)	16.092,5	511,87	178,44	267,69	1.557,3	18.607,8
3TC+ABC+AZT (n=8)	12.410	556,65	193,95	3,13	169,54	13.333,27

CCM: Coste de las consultas médicas; CCF: Coste de las consultas farmacéuticas;
CFR: Coste del fracaso; CIH: Coste de los ingresos hospitalarios

LPV/r+3TC+TDF fue la pauta que presentó mayor coste por fracaso (4.121 € tras 24 meses de tratamiento), definido este como el coste del TARV de rescate ± el coste de determinación de la CVP extra ± el coste del estudio de resistencias. ATV/r+3TC+TDF fue la pauta que presentó el mayor coste por ingresos hospitalarios (6.925 € tras 24 meses).

Como podemos observar en las tablas 47 y 48, cuando tenemos en cuenta todos los costes directos, nuevamente obtenemos que las pautas con efavirenz resultan más económicas que aquellas que incluyen un inhibidor de la proteasa potenciado, que la pauta con lopinavir/ritonavir conlleva menor coste que la que incluye atazanavir/ritonavir y que la pareja de análogos nucleosídicos más económica es lamivudina+zidovudina.

El coste incremental de las diferentes pautas de tratamiento lo calculamos de dos formas:

a) Considerando como pauta de referencia EFV+3TC+TDF, pauta recomendada por las últimas guías de tratamiento antirretroviral^{6,7,8}.

b) Considerando como pauta de referencia EFV+3TC+AZT, pauta más económica.

Cuando seleccionamos como **pauta de referencia EFV+3TC+TDF** obtenemos un coste incremental tras 24 meses de tratamiento de 2.697 € y 10.973 € si utilizamos las pautas basadas en inhibidores de la proteasa potenciados LPV/r+TDF+3TC y ATV+TDF+3TC respectivamente en vez de EFV+3TC+TDF. Sin embargo el uso de la pareja nucleosídica 3TC+TDF supone un incremento en el coste entre 1.354,5 € y 5.944 € con respecto al resto de parejas nucleosídicas (tabla 49).

Cuando seleccionamos como **pauta de referencia EFV+3TC+AZT** podemos observar en la tabla 50 que la utilización de esta pauta frente a las restantes supone un ahorro anual entre 669 € y 16.917 €.

Tabla 49: Coste incremental tras 24 meses de tratamiento considerando como pauta de referencia EFV+3TC+TDF

PAUTA TARV	COSTES DIRECTOS TOTALES A T24 (€)	COSTE INCREMENTAL (€)
LPV/r+FTC/TDF	21.305,2	+2.697,4
ATV/r+FTC/TDF	29.581,05	+10.973,25
EFV+3TC+ddl	14.001,54	-4.606,26
EFV+3TC+d4T	17.253,3	-1.354,5
EFV+3TC+AZT	12.663,74	-5.944,06
EFV+3TC+TDF	18.607,8	-
3TC+ABC+AZT	13.333,27	-5.274,53

Tabla 50: Coste incremental tras 24 meses de tratamiento considerando como pauta de referencia EFV+3TC+AZT

PAUTA TARV	COSTES DIRECTOS TOTALES A T24 (€)	COSTE INCREMENTAL (€)
LPV/r+FTC/TDF	21.305,2	+8.641,46
ATV/r+FTC/TDF	29.581,05	+16.917,31
EFV+3TC+ddl	14.001,54	+1.337,8
EFV+3TC+d4T	17.253,3	+4.589,56
EFV+3TC+AZT	12.663,74	-
EFV+3TC+TDF	18.607,8	+5.944,06
3TC+ABC+AZT	13.333,27	+669,53

La utilización de la pareja nucleosídica 3TC+AZT permite obtener un ahorro anual entre 1.354,5 € y 5.944 € según la combinación sea 3TC+d4T, 3TC+ddl ó 3TC+AZT (tabla 50).

6.4.2.- COSTES INDIRECTOS:

Los costes indirectos evaluados correspondieron a la pérdida de la capacidad productiva temporal y/o permanente o formativa de los pacientes por un proceso relacionado con la infección por VIH.

Según hemos descrito en el apartado “Material y Métodos” se procedió a revisar los procesos de incapacidad temporal para cada paciente que hubiese

registrado durante el periodo de estudio. De cada uno de esos procesos detectados se analizaron si tales eventos tenían o no relación diagnóstica con el proceso de base que motivaba el estudio (infección por VIH). De estos episodios de incapacidad temporal se determinaron la duración de esos procesos y en cada caso la base reguladora aplicable ad hoc según el tiempo. A cada uno de estos datos económicos se le sometió un valor de corrección hasta configurar el valor final. De igual modo se procedió en el caso de la incapacidad permanente, consignándole el valor real que el paciente a estudio percibía por ese motivo y actualizándolo a fecha del tiempo del estudio.

De los 128 pacientes, 43 (33,6%) se encontraban en situación de incapacidad temporal durante el periodo de estudio y 14 (10,9%) en situación de incapacidad permanente.

Tras 12 y 24 meses de tratamiento los costes indirectos ascendieron a un total de 16.895,63 € y 33.031,76 € respectivamente (tablas 51 y 52) y aunque la situación laboral de incapacidad temporal y/o permanente no parece estar relacionada con el tratamiento antirretroviral y sí con la infección por VIH, los tratamientos que presentaron mayor coste indirecto fueron las que incluían lopinavir/ritonavir y las que presentaron menor coste fueron las que incluían didanosina o zidovudina.

Tabla 51: Coste medio por paciente tras 12 meses de tratamiento

PAUTA DE TRATAMIENTO	COSTES INDIRECTOS (€)	COSTES DIRECTOS (€)	COSTES TOTALES (€)
LPV/r+3TC+TDF	10.686,73	12.713,66	23.400,39
ATV/r+3TC+TDF	4.616,3	16.961,16	21.577,46
EFV+3TC+ddI	46,89	7.314,54	7.361,43
EFV+3TC+d4T	486,07	7.970,02	8.456,09
EFV+3TC+AZT	248	6.423,8	6.671,8
EFV+3TC+TDF	842,39	10.143,28	10.985,67
3TC+ABC+AZT	455,32	6.784,7	7.240,02

Tabla 52: Coste medio por paciente tras 24 meses de tratamiento

PAUTA DE TRATAMIENTO	COSTES INDIRECTOS (€)	COSTES DIRECTOS (€)	COSTES TOTALES (€)
LPV/r+3TC+TDF	15.349,69	21.305,2	36.654,89
ATV/r+3TC+TDF	10.519,39	29.581,05	40.100,44
EFV+3TC+ddl	768,83	14.001,54	14.770,37
EFV+3TC+d4T	2.058,47	17.253,3	19.311,77
EFV+3TC+AZT	251,19	12.663,74	12.914,93
EFV+3TC+TDF	2.250,65	18.607,8	20.858,45
3TC+ABC+AZT	1.833,54	13.333,27	15.166,81

Al considerar los costes directos e indirectos asociados a cada pauta de tratamiento, seguimos observando mayor coste con las pautas que contienen un inhibidor de la proteasa frente a las que contienen efavirenz y con atazanavir/ritonavir frente a lopinavir/ritonavir (tablas 53). La utilización de un inhibidor de la proteasa potenciado durante 24 meses supone un coste incremental de 15.796 € y 19.242 € frente al uso de efavirenz y el uso de atazanavir/ritonavir frente a lopinavir/ritonavir incrementa el coste por paciente 3.446 €.

Tablas 53: Coste incremental por paciente tras 24 meses de tratamiento con las diferentes combinaciones de tratamiento

PAUTA TARV	COSTES TOTALES TRAS 24 MESES DE TRATAMIENTO (€)	COSTE INCREMENTAL (€)
LPV/r+FTC/TDF	36.654,89	+15.796,44
ATV/r+FTC/TDF	40.100,44	+19.241,99
3TC+TDF+EFV	20.858,45	-

PAUTA TARV	COSTES TOTALES TRAS 24 MESES DE TRATAMIENTO (€)	COSTE INCREMENTAL (€)
LPV/r+FTC/TDF	36.654,89	-
ATV/r+FTC/TDF	40.100,44	+3.445,6

PAUTA TARV	COSTES TOTALES TRAS 24 MESES DE TRATAMIENTO (€)	COSTE INCREMENTAL (€)
EFV+3TC+ddl	14.770,37	+1.855,44
EFV+3TC+d4T	19.311,77	+6.396,84
EFV+3TC+AZT	12.914,93	-
EFV+3TC+TDF	20.858,45	+7.943,52

La pareja nucleosídica 3TC+AZT sigue siendo la más económica tras considerar los costes totales directos e indirectos, permitiéndonos obtener un ahorro anual por paciente que varía entre 1.855 € y 7.944 €

6.5.- COSTE-EFECTIVIDAD TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

Como se ha comentado en el apartado “Material y Métodos”, la razón coste-efectividad se define como el coste por unidad de efecto alcanzado (CVP <50 copias/mL) en un periodo de tiempo y el coste-efectividad incremental como el coste de una de las opciones consideradas por unidad de efectividad adicional (paciente adicional que se consigue con CVP indetectable) respecto a la opción de referencia. Por tanto, el dato que se tiene en cuenta en la efectividad es la respuesta virológica. El coste incluido en el cálculo corresponde al coste total (directo+indirecto).

Tabla 54: Coste-efectividad incremental de las pautas con un IP/r sobre las pautas con EFV tras 12 meses de tratamiento.

ESQUEMA (nº pacientes evaluables)	COSTE MEDIO POR PACIENTE	COSTE TOTAL PACIENTES	Pacientes con CVP <50 copias/mL (N,%)	Razón coste/ efectividad	Coste- efectividad incremental
LPV/r+3TC+TDF (n=13)	23.400,39	304.205,07	8 (61,5%)	38.025,63	+20.762,43
ATV/r+3TC+TDF (n=9)	21.577,46	194.197,15	5 (55,5%)	38.839,43	+21.576,23
EFV+3TC+TDF (n=55)	10.985,67	604.211,85	35 (63,6%)	17.263,2	-

Tabla 55: Coste-efectividad incremental de las pautas con un IP/r sobre las pautas con EFV tras 24 meses de tratamiento.

ESQUEMA (nº pacientes evaluables)	COSTE MEDIO POR PACIENTE	COSTE TOTAL	Pacientes con CVP <50 copias/mL (N,%)	Razón coste/ efectividad	Coste- efectividad incremental
LPV/r+3TC+TDF (n=12)	36.654,89	439.858,68	7 (58,3%)	62.836,95	+34.678,04
ATV/r+3TC+TDF (n=9)	40.100,44	360.903,96	6 (66,7%)	60.150,66	+31.991,75
EFV+3TC+TDF (n=54)	20.858,45	1.126.356,3	40 (74,1%)	28.158,91	-

Como podemos observar en las tablas 54 y 55 la utilización de efavirenz resulta más coste-efectiva que la utilización de un inhibidor de la proteasa, necesitándose un coste superior a 20.000 € para conseguir un paciente adicional con CVP indetectable tras el primer año de tratamiento con el inhibidor de proteasa, incrementándose este coste adicional a más de 30.000 € tras dos años de tratamiento.

La utilización de lopinavir/ritonavir resulta más coste-efectiva que atazanavir/ritonavir durante los primeros 12 meses de tratamiento, pero la relación se invierte tras 24 meses de tratamiento (tablas 56 y 57).

Tabla 56: Coste-efectividad incremental de atazanavir/ritonavir sobre lopinavir/ritonavir tras 12 meses de tratamiento

ESQUEMA (nº pacientes evaluables)	COSTE MEDIO POR PACIENTE	COSTE TOTAL PACIENTES	Pacientes con CVP <50 copias/mL (N,%)	Razón coste/ efectividad	Coste- efectividad incremental
LPV/r+3TC+TDF (n=13)	23.400,39	304.205,07	8 (61,5%)	38.025,63	-
ATV/r+3TC+TDF (n=9)	21.577,46	194.197,15	5 (55,5%)	38.839,43	+813,8

Tabla 57: Coste-efectividad incremental de lopinavir/ritonavir sobre atazanavir/ritonavir tras 24 meses de tratamiento

ESQUEMA (nº pacientes evaluables)	COSTE MEDIO POR PACIENTE	COSTE TOTAL	Pacientes con CVP <50 copias/mL (N,%)	Razón coste/ efectividad	Coste- efectividad incremental
LPV/r+3TC+TDF (n=12)	36.654,89	439.858,68	7 (58,3%)	62.836,95	+2.686,29
ATV/r+3TC+TDF (n=9)	40.100,44	360.903,96	6 (66,7%)	60.150,66	-

La pareja nucleosídica más coste efectiva es 3TC+AZT (tablas 58 y 59). Obtener un paciente adicional con CVP indetectable tras 12 meses de tratamiento

con la utilización del resto de parejas nucleosídicas incrementa el coste entre 1.607 € y 8.646 €.

Tabla 58: Coste-efectividad incremental con las diferentes parejas de análogos nucleosídicos tras 12 meses de tratamiento

ESQUEMA (nº pacientes evaluables)	COSTE MEDIO POR PACIENTE	COSTE TOTAL PACIENTES	Pacientes con CVP <50 copias/mL (N,%)	Razón coste/ efectividad	Coste- efectividad incremental
EFV+3TC+ddl (n=25)	7.361,43	184.035,75	18 (72%)	10.224,21	+1.606,51
EFV+3TC+d4T (n=9)	8.456,09	76.104,81	6 (66,7%)	16.684,14	+8.066,44
EFV+3TC+AZT (n=31)	6.671,8	206.825,8	24 (77,4)	8.617,7	-
EFV+3TC+TDF (n=55)	10.985,67	604.211,85	35 (63,6%)	17.263,2	+8.645,5

Tabla 59: Coste-efectividad incremental con las diferentes parejas de análogos nucleosídicos tras 24 meses de tratamiento

ESQUEMA (nº pacientes evaluables)	COSTE MEDIO POR PACIENTE	COSTE TOTAL PACIENTES	Pacientes con CVP <50 copias/mL (N,%)	Razón coste/ efectividad	Coste- efectividad incremental
EFV+3TC+ddl (n=24)	14.770,37	354.488,88	17 (70,8%)	20.852,29	+2.499,49
EFV+3TC+d4T (n=9)	19.311,77	173.805,93	5 (55,6%)	34.761,19	+16.408,39
EFV+3TC+AZT (n=27)	12.914,93	348.703,11	19 (70,4%)	18.352,80	-
EFV+3TC+TDF (n=54)	20.858,45	1.126.356,3	40 (74,1%)	28.158,91	+9.806,11

De las 7 pautas evaluadas, EFV+3TC+AZT se mostró como la pauta más coste-efectiva en los dos periodos de tiempo evaluados. La utilización de las otras pautas supone un incremento en el coste entre 1.606 € y 30.222 € para conseguir un paciente adicional con CVP indetectable tras 12 meses de tratamiento (tabla 60) y entre 2.500 € y 44.484 € tras 24 meses de tratamiento (tabla 61).

Tabla 60: Coste-efectividad incremental tras 12 meses de tratamiento

ESQUEMA (nº pacientes evaluables)	COSTE MEDIO POR PACIENTE	COSTE TOTAL PACIENTES	Pacientes con CVP <50 copias/mL (N,%)	Razón coste/ efectividad	Coste- efectividad incremental (€)
LPV/r+3TC+TDF (n=13)	23.400,39	304.205,07	8 (61,5%)	38.025,63	+29.407,89
ATV/r+3TC+TDF (n=9)	21.577,46	194.197,15	5 (55,5%)	38.839,43	+30.221,69
EFV+3TC+ddl (n=25)	7.361,43	184.035,75	18 (72%)	10.224,21	+1.606,47
EFV+3TC+d4T (n=9)	8.456,09	76.104,81	6 (66,7%)	12.684,14	+4.066,4
EFV+3TC+AZT (n=31)	6.671,8	206.825,8	24 (77,4%)	8.617,74	-
EFV+3TC+TDF (n=55)	10.985,67	604.211,85	35 (63,6%)	17.263,2	+8.645,46
3TC+ABC+AZT (n=8)	7.240,02	57.920,16	7 (87,5%)	8.274,31	-343,43

Tabla 61: Coste/efectividad incremental tras 24 meses de tratamiento

ESQUEMA (nº pacientes evaluables)	COSTE MEDIO POR PACIENTE	COSTE TOTAL	Pacientes con CVP <50 copias/mL (N,%)	Razón coste/ efectividad	Coste- efectividad incremental
LPV/r+3TC+TDF (n=12)	36.654,89	439.858,68	7 (58,3%)	62.836,95	+44.484,15
ATV/r+3TC+TDF (n=9)	40.100,44	360.903,96	6 (66,7%)	60.150,66	+41.797,86
EFV+3TC+ddl (n=24)	14.770,37	354.488,88	17 (70,8%)	20.852,29	+2.499,49
EFV+3TC+d4T (n=9)	19.311,77	173.805,93	5 (55,6%)	34.761,19	+16.408,39
EFV+3TC+AZT (n=27)	12.914,93	348.703,11	19 (70,4%)	18.352,80	-
EFV+3TC+TDF (n=54)	20.858,45	1.126.356,3	40 (74,1%)	28.158,91	+9.806,11
3TC+ABC+AZT (n=8)	15.166,81	121.334,48	7 (87,5%)	17.333,50	-1.019,3

7. DISCUSIÓN.

Actualmente disponemos de un gran número de fármacos antirretrovirales en España que posibilitan estrategias terapéuticas individualizadas así como una mayor diversidad de criterios para su utilización. Sin embargo, existen muy pocos estudios que analicen la efectividad de las diferentes estrategias terapéuticas en la práctica clínica diaria.

Entre los aspectos más controvertidos en los últimos años en lo que respecta a la elección del TARV más adecuado, destacan en primer lugar la elección del tercer fármaco, es decir, un análogo no nucleosídico (ITNN) o un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r); en segundo lugar el tipo de IP/r y en tercer lugar la pareja de análogos nucleosídicos (ITAN) que constituye el esqueleto de la pauta de tratamiento.

Esta controversia unida al aumento creciente del número de pacientes en tratamiento antirretroviral, el importante gasto asociado, así como la progresiva y creciente limitación de los recursos disponibles, hace necesario llevar a cabo un análisis coste-efectividad (ACE) de los tratamientos antirretrovirales utilizados en la práctica clínica habitual.

El ACE es una herramienta muy útil en el ámbito hospitalario porque nos permite conocer cuáles son las opciones terapéuticas que producen los mejores resultados en función de los recursos invertidos y por tanto contribuye a una mejor redistribución de los recursos existentes en el hospital y aumenta la calidad asistencial¹⁶.

Los primeros estudios que tenemos en nuestro país que realizan una aproximación al análisis del coste de la infección por VIH son los de Antoñanzas y col¹⁷⁴ y Mompó y col¹⁷⁵. El primer estudio integra características clínicas, epidemiológicas y costes económicos del tratamiento de pacientes con VIH y SIDA

con objeto de establecer escenarios de evolución futura de la enfermedad y predecir el coste que el tratamiento supondría para el sistema sanitario español en 1995. El segundo estudio tenía como objetivo elaborar y validar una base de datos que permitiese recoger información acerca de la evolución clínica y el consumo de recursos sanitarios de pacientes infectados por el VIH y obtener datos sobre costes de la utilización de recursos. Posteriormente han ido apareciendo diversos estudios de economía de la salud sobre la infección por VIH¹⁷⁶⁻¹⁷⁹. Muchos de estos han analizado la eficacia y seguridad de diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales tras 48-96 semanas^{37,38,40,42,52,54,180,181}, sin embargo un menor número analizan el coste efectividad de las combinaciones de fármacos más utilizadas en la práctica clínica; además, la inmensa mayoría suelen tener en cuenta únicamente el coste directo del tratamiento y la respuesta virológica¹⁸²⁻¹⁸⁷. Una minoría de estudios analizan conjuntamente la eficacia virológica, inmunológica y clínica del tratamiento antirretroviral y los costes indirectos asociados a la infección por VIH¹⁸⁸⁻¹⁸⁹.

Nuestro estudio aporta como novedad el incorporar un análisis exhaustivo del coste-efectividad de diferentes pautas utilizadas en la práctica clínica diaria. Para el análisis de la efectividad se han tenido en cuenta las respuestas virológica, inmunológica y clínica de las diferentes combinaciones de fármacos y además se ha comparado la respuesta según la adherencia al tratamiento, la toxicidad desarrollada, el historial farmacoterapéutico (paciente naïve vs paciente pretratado), las mutaciones de resistencias presentes y las comorbilidades de los pacientes. Para el análisis de los costes se han analizado tanto los costes directos como indirectos asociados a la farmacoterapia antirretroviral.

7.1.- CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN INICIAL:

La variabilidad clínica presente en la infección por el VIH está relacionada con los diferentes factores de riesgo y las diferentes características epidemiológicas¹⁹⁰⁻¹⁹² de cada región o país en estudio, así como las comorbilidades^{5,115} presentes en los pacientes.

7.1.1.- CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS:

La cohorte global del estudio incluye 184 pacientes en tratamiento antirretroviral y en ella hemos podido comprobar como la infección por VIH presenta unas características demográficas representativas de la población española según recoge el Registro Nacional de Casos de SIDA del 2008²² y la última encuesta hospitalaria en pacientes VIH/SIDA²⁴.

La mediana de edad de los pacientes tratados en nuestra población está próxima a 40 años y existe una mayor frecuencia de VIH en hombres que en mujeres (71,2% vs 28,8%), debido a las diferencias en la vía de transmisión predominante: la transmisión por ADVP es la vía más frecuente en los hombres (77,5%) y las relaciones heterosexuales de riesgo en las mujeres (47,5%). La alta tasa de pacientes infectados por ADVP se debe a que en nuestro estudio la mayor parte de los pacientes habían contraído la infección en la década de los noventa, época de mayor auge de la transmisión de VIH por ADVP en España².

La ADVP y la coinfección por VHC y VHB se consideran predictores de mala respuesta inmunológica, virológica y clínica en diferentes estudios^{148,193-195}. En nuestro estudio una baja proporción de pacientes (19,6%) eran consumidores habituales de opiáceos por vía parenteral y/o inhalada, y de estos un 16,7% recibían tratamiento de deshabituación con metadona durante el periodo de seguimiento.

Esto tiene implicaciones porque pueden contribuir al cambio o supresión de tratamiento por interacciones medicamentosas con los antirretrovirales y porque pueden justificar una peor respuesta virológica e inmunológica. La hepatopatía crónica por VHC y por VHB están presentes en un alto porcentaje, 45,9% y 35,9% respectivamente.

La segunda comorbilidad más frecuente fue la alteración psiquiátrica (30,07%), factor predictor de mala adherencia¹¹⁷ al tratamiento y por tanto de mala respuesta virológica.

El alto porcentaje de pacientes (57,1%) que se encuentran en situación laboral activa refleja las importantes mejoras en la calidad de vida que ha producido el tratamiento antirretroviral de alta eficacia.

7.1.2.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

La población evaluada presentaba datos basales de infección por VIH avanzada, ya que el 34,2% de los pacientes partían de una situación inmunológica basal grave (linfocitos CD4+ <200 células/ μ L) y una alta tasa de replicación viral (206.302 copias/mL en los pacientes naïve).

Un 60% iniciaron TARV con menos de 200 CD4+/ μ L. Es conocido por múltiples estudios que la probabilidad de empeoramiento de la infección (desarrollo de evento definitorio de SIDA o éxitus) es mayor cuando el tratamiento se inicia con menos de 200 células/ μ L^{64,65,71,72} y es menor cuando se empieza con más de 350 células/ μ L^{10,96}.

7.2.- SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN INICIAL:

7.2.1- FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES UTILIZADOS:

Durante el periodo de estudio se utilizaron 244 pautas de tratamiento que correspondieron a 68 combinaciones terapéuticas diferentes. Esta gran variabilidad de pautas antirretrovirales utilizadas se explica por un lado, porque el amplio número de fármacos disponibles ha permitido usar en cada momento los fármacos más adecuados que hasta entonces hubiesen demostrado mayor eficacia, y por otro lado, porque las pautas se han mantenido mientras se mantuviese buen control virológico y buena tolerancia para poder así preservar futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso. Esto también nos explica la existencia de tres pautas basadas en dos fármacos. La pauta didanosina+zidovudina correspondía a un tratamiento iniciado en marzo de 1996 en un paciente sin tratamiento previo y se mantenía tras la finalización del periodo de seguimiento de datos del estudio debido al buen control virológico (CVP indetectable) e inmunológico ($CD4^+ > 500$ células/ μL) de la infección. Las otras dos pautas de tratamiento incluían un análogo nucleosídico+ lopinavir/ritonavir, fármaco con alta potencia y baja barrera genética al desarrollo de resistencias¹⁸⁰⁻¹⁸¹ y pretendían evitar la toxicidad asociada a la combinación de dos análogos nucleosídicos.

Durante el seguimiento global de la cohorte el 73,9% de los pacientes sólo utilizaron una pauta de TARV, 20,1% dos TARV, el 5,4% tres TARV y un 0,5% cuatro pautas. Esto refleja la baja tasa de cambio que existe en nuestro hospital.

Los fármacos más utilizados fueron lamivudina (o emtricitabina) (83,2%), efavirenz (57,38%), tenofovir (37,3%) y zidovudina (25,82%). El inhibidor de la proteasa potenciado más utilizado fue lopinavir/ritonavir (17,21%). La baja representación de nevirapina (6,56%) puede ser explicado porque un 49,5% de

nuestros pacientes y un 35,9% presentaban coinfección por VHC ó VHB respectivamente, comorbilidad que aumenta la hepatotoxicidad asociada al uso de nevirapina.

En la mayoría de nuestros pacientes (81,5%) se inició un TARV que incluía un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico frente a un inhibidor de la proteasa (10,8%) o frente a tres análogos nucleosídicos (6,2%). Las combinaciones más utilizadas son las combinaciones recomendadas por todas las guías de práctica clínica^{6,7,8}.

Efavirenz y lopinavir fueron los fármacos más utilizados en las combinaciones naive, representados en un 98,1% y 57,1% respectivamente. La cohorte italiana de De Luca A y col.¹⁹⁶ y las cohortes españolas VACH de Domingo P y col.¹⁹⁷ y la de Pérez Fernández K y col.¹⁹⁸ incluyen también mayores porcentajes de pacientes tratados con efavirenz que con lopinavir, así como peor situación inmunológica basal en aquellos tratados con inhibidores de la proteasa potenciados. La preferencia de no nucleosídicos de primera generación (efavirenz y nevirapina) frente a inhibidores de la proteasa potenciados se explica principalmente por la mayor evidencia científica aportada por diferentes ensayos clínicos en cuanto a su menor potencial de interacciones farmacológicas, menor número de comprimidos y menor coste y porque debido a su baja barrera genética el momento idóneo para su uso es el primer tratamiento⁶.

Las parejas de análogos nucleosídicos más utilizadas fueron lamivudina (ó emtricitabina) + tenofovir (43,3%) y lamivudina + zidovudina (36,7%), explicándose este hecho por la mayor eficacia virológica e inmunológica y mejor perfil de seguridad de lamivudina+tenofovir reportados en diferentes ensayos clínicos³⁸⁻⁴¹. El

mayor uso de lamivudina (ó emtricitabina)+tenofovir también se ha observado en la cohorte italiana de Manfredi R y Calza L¹⁹⁹, mientras que la mayor utilización de la combinación lamivudina+zidovudina se ha observado en la cohorte italiana de Sabbatini S y col.²⁰⁰. La utilización de siete triples terapias que incluían estavudina+didanosina, combinación no recomendada por las actuales guías de tratamiento antirretroviral, se mantuvo, al igual que hemos comentado anteriormente, por la existencia de buena respuesta virológica e inmunológica.

Llama la atención la ausencia de utilización de la combinación lamivudina + abacavir a pesar de haber demostrado menor toxicidad (lipodistrofia) y similar respuesta virológica que otras combinaciones (lamivudina+zidovudina) cuando se combina con lopinavir/ritonavir^{42,43}. Esto puede explicarse por el inconveniente de la reacción de hipersensibilidad asociada a abacavir, problema que se ha resuelto hace aproximadamente un año en nuestro hospital gracias a la disponibilidad del test que permite la detección del antígeno HLA-B57*01 previo a su utilización¹³⁵, hecho que probablemente hará aumentar su uso.

La escasa representación de las pautas con tres análogos nucleosídicos se debe a la menor eficacia documentada con respecto a otras combinaciones³⁵⁻³⁷.

Estos resultados muestran que la prescripción de los fármacos antirretrovirales se guía fundamentalmente por la eficacia demostrada en ensayos clínicos, el perfil de seguridad y la comodidad en la administración.

Diversos estudios han analizado el perfil de prescripción de los diferentes fármacos antirretrovirales. Jiménez-Nácher I y col²⁰¹ estudian la utilización de antirretrovirales desde diciembre de 1995 hasta diciembre de 2006 y observan que existe una doble utilización de no nucleosídicos frente a inhibidores de la proteasa

hasta el 2004, predominando mayoritariamente el efavirenz como fármaco no nucleosídico. La diferencia entre ambos grupos de fármacos fue disminuyendo tras la aparición de inhibidores de la proteasa más potentes y con mejor perfil de seguridad. Así, a mediados del 2004, lopinavir/ritonavir representó el 80% de todos los inhibidores de la proteasa potenciados utilizados y durante el último semestre del 2004 hubo un cambio de prescripción a atazanavir, por su posología más cómoda y menor alteración del perfil lipídico. Zidovudina y didanosina fueron los antirretrovirales más usados inicialmente, disminuyendo su utilización tras la aparición de estavudina. La toxicidad asociada a este fármaco hizo aumentar nuevamente el uso de zidovudina, hasta la aparición de las combinaciones lamivudina más tenofovir o abacavir en el 2005. Datos similares se observan en el estudio inglés de Easterbrook PJ y col.²⁰².

De los 184 pacientes que componían nuestra población, un 64,5% mantuvieron el tratamiento al finalizar los dos años del periodo de estudio. Las pautas con mayor durabilidad fueron las compuestas por tres análogos nucleosídicos (2.263 días) debido a que esta familia de fármacos fue la primera disponible en el arsenal terapéutico. La mayor durabilidad de las pautas con no nucleosídicos (1.162 días) que con inhibidores de la proteasa (868 días) puede explicarse por el menor número de comprimidos diarios y por la mejor tolerancia o menor toxicidad asociada. Son escasos los estudios de durabilidad de las diferentes combinaciones de tratamiento, centrándose principalmente en la primera pauta de TARV. De la Torre J y col.²⁰³ describen una mediana de durabilidad de la primera pauta de tratamiento de 1,5 años, aumentando a 2 años cuando se excluyen las simplificaciones e interrupciones estructuradas de tratamiento y encuentra mayor durabilidad en las pautas con no nucleosídicos y con menos de cinco comprimidos. Chen RY y col.²⁰⁴ y Gratacos L y

col.²⁰⁵ han presentado resultados similares. Tan sólo Fournier S y col.²⁰⁶ describen una mediana de duración de terapia antirretroviral previa al fracaso virológico de 4,6 años. En nuestro estudio la durabilidad de las primeras pautas de tratamiento fue de 3,5 años y solamente el 10,7% de las pautas fueron interrumpidas antes del primer año. La menor durabilidad encontrada en otros estudios se debe a la amplia representación de fármacos más tóxicos y con posologías más complicadas (indinavir, nelfinavir, estavudina y zidovudina) que los utilizados hoy en día.

Tal y como está descrito en otras cohortes²⁰⁷⁻²¹¹, la primera causa de suspensión del tratamiento en nuestro estudio fue la toxicidad o intolerancia (13,7%), destacando la lipodistrofia (4,5%) como principal motivo de cambio. Un 10,7% de los tratamientos fueron modificados por fracaso virológico. Un 11% fueron pérdidas de seguimiento (5,3% por abandono voluntario del tratamiento y 5,7% por traslado a otros centros hospitalarios). Estas pérdidas de seguimiento nos condicionaron la robustez de los resultados. 5 pacientes murieron a lo largo del estudio (2%), 4 por causas relacionadas con la infección por VIH y 1 por enfermedad hepática. El 9% de los pacientes modificaron su TARV debido a la simplificación. Los principales fármacos responsables del cambio de tratamiento fueron los no nucleosídicos más antiguos (estavudina, zidovudina y didanosina), así como los inhibidores de la proteasa con posología compleja (más de cuatro comprimidos diarios).

El estudio español publicado por de la Torre J²⁰³ recoge como principal causa de cambio de tratamiento en pacientes naïve la toxicidad (25%), seguida de la simplificación (19%) y el fracaso virológico (15%). Si en nuestro estudio evaluamos las principales causas del cambio únicamente en paciente naïve encontramos la simplificación (12,1%), el fracaso virológico (6,1%) y la toxicidad (6%). La alta

proporción de pautas simplificadas se debe a que un gran número de pacientes iniciaron tratamiento antes de la introducción de las pautas con menor número de comprimidos y más cómodas de administración (administración una vez al día, QD).

Yuan Y y col.²⁰⁹ analizaron en un estudio longitudinal las causas de discontinuación del TARV en la práctica clínica diaria en una cohorte americana de 3.414 pacientes naive. Observaron como causas de discontinuación del tratamiento la toxicidad en un 18,4%, la falta de adherencia en un 13,4% y el fracaso virológico en un 7,5%. Los factores predictores de discontinuación del tratamiento fueron la raza negra (RR: 1,28), el consumo de tabaco (RR: 1,33), el elevado número de comprimidos diarios (> 15) (RR: 1,44) y el reciente control virológico (RR: 0,63), aunque sólo estos dos últimos factores tuvieron asociación estadística.

Willing JH y col.²¹⁰ analizaron en otra cohorte americana de 542 pacientes naive si existía mayor durabilidad con las nuevas combinaciones de análogos nucleosídicos administradas una vez al día (QD). Encontraron una durabilidad de 263 días mayor con las nuevas combinaciones de fármacos y las pautas QD que con las pautas más complejas. Las pautas que incluían didanosina o estavudina tuvieron mayor porcentaje de discontinuación que tenofovir o abacavir (RR: 1,92) y los regímenes basados en no nucleosídicos presentaron menor porcentaje de discontinuación que las que incluían inhibidores de proteasa potenciados. Los datos mostrados en las cohortes americanas se pueden asemejar en muchos aspectos a la nuestra. Por tanto, identificar los factores de riesgo asociados a mayor discontinuación del tratamiento (elevado número de comprimidos diarios, alta toxicidad asociada, CVP no controlada, etc) son fundamentales para maximizar la efectividad del TARV.

7.2.2.- RESPUESTA VIROLÓGICA:

El 63,5% de nuestra población inicial presentaban una carga viral plasmática inferior a 50 copias/mL tras 12 meses de tratamiento, porcentaje que disminuyó al 57,8% tras 24 meses de tratamiento. Este porcentaje de respuesta virológica es superior al obtenido en otras cohortes, así la cohorte de Fournier S y col.²⁰⁶ presentan un 53% de respuesta virológica tras 6 meses de tratamiento, probablemente por la utilización de fármacos con menor potencia intrínseca. En nuestro estudio, un 4,1 % de las pautas estaban compuestas por fármacos o combinaciones de fármacos con menor potencia (biterapias, combinaciones de tres análogos nucleosídicos e inhibidores de la proteasa sin potenciar), pautas iniciadas entre los años 1995 y 2004 fundamentalmente. Si nos centramos en la respuesta virológica de los 155 tratamientos más utilizados en nuestra práctica clínica diaria, pautas compuestas por fármacos con alta potencia virológica, el porcentaje de pacientes con CVP indetectable aumenta a un 68,2% y un 66,9% tras 12 y 24 meses de tratamiento. Descontando las pérdidas de datos que tuvimos por traslado de los pacientes a otros centros hospitalarios, por embarazo o simplificaciones de tratamiento, el porcentaje de respuesta virológica aumenta a un 68,7% y un 70,6% en los periodos de tiempo analizados.

Se analizaron aquellas variables que se asociaban con mejor respuesta virológica mantenida y encontramos variación según el tiempo analizado. La variable con mayor asociación estadística encontrada ($p=0,000$) tras 12 y 24 meses de tratamiento fue la presencia de CVP indetectable en los primeros 6 meses de tratamiento, al igual que ha sucedido en otras cohortes²¹². Al contrario que en otros estudios^{193,213} la presencia de una CVP basal superior a 100.000 copias/mL no se asoció con una peor respuesta virológica. Esto puede explicarse por el bajo

porcentaje de pacientes con CVP basal >100.000 copias/mL (14,8%). La ADVP activa o pasiva se asoció de forma estadísticamente significativa con presentar peor respuesta virológica únicamente tras 12 meses de TARV. El tipo de tratamiento mostró asociación estadística con el porcentaje de pacientes con respuesta virológica a los 24 meses, así las pautas que no incluían un inhibidor de la proteasa se asociaron con mayor porcentaje de respuesta. Diferentes cohortes recogen menor probabilidad de desarrollar fracaso virológico en aquellos pacientes tratados con no nucleosídicos^{214,215}.

La coinfección por VHC o la ADVP han mostrado en diferentes estudios estar asociados con peores resultados virológicos^{216,217}, sin embargo en nuestra cohorte el ser ADVP o haberlo sido justifican una mayor probabilidad de fracaso virológico y no en sí el presentar una serología positiva para VHC, al igual que ocurre en la cohorte inglesa de Turner J y col.²¹⁸.

Aunque la falta de adherencia no se asoció con peor respuesta virológica, probablemente por el tamaño de la muestra, observamos variabilidad en la adherencia obtenida según se evaluase con el registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia o con el test de adherencia SMAQ. Esto hace necesario combinar como mínimo siempre ambos métodos para estimar la adherencia más real del paciente. Aunque ambos métodos sobreestiman la adherencia, la mala adherencia autorreferida a través del cuestionario nos permite detectar a los pacientes incumplidores del tratamiento antirretroviral. El bajo porcentaje de pacientes con baja adherencia al tratamiento encontrados en nuestra población de estudio puede explicarse por la interacción continua entre los clínicos responsables del cuidado de los pacientes y los farmacéuticos, y porque en nuestro hospital existe un farmacéutico implicado activamente en controlar y potenciar la adherencia,

realizando entrevistas individuales a los pacientes para detectar a aquellos que presentan mala adherencia o conocer aquellos factores que puedan disminuirla, intentando minimizarlos a través de entregas de pastilleros, llamadas telefónicas ante retrasos de más de 3 días para recordarle la recogida de medicación, etc.

Con respecto a las resistencias asociadas a los fármacos antirretrovirales, principal aspecto relacionado con la falta de respuesta virológica, en España los datos más recientes muestran una prevalencia de mutaciones primarias del 10%⁶. El bajo porcentaje (10,8%) de test de resistencias realizados en los pacientes naïve de nuestro estudio se debe a que las recomendaciones de la realización de esta prueba en pacientes sin tratamiento previo aparecieron en las guías de 2007 del Grupo Español de SIDA (GESIDA) y en este estudio un 84,6% de los tratamientos se iniciaron antes del 2007. Un aspecto a tener en cuenta es que en muestras con CVP <1000 copias/mL existe mayor dificultad para analizar las mutaciones asociadas a resistencia a los fármacos antirretrovirales, situación presente en nuestro estudio en 11 casos (47,8%) y que supone un gasto innecesario y evitable al sistema sanitario.

Sin embargo, la ausencia de respuesta virológica (junto con la baja respuesta inmunológica y la falta de adherencia) encontradas en las pautas que desarrollaron resistencias hace necesario plantearse no demorar el cambio en la pauta de tratamiento en aquellos pacientes que cumplen estas características.

7.2.3.- RESPUESTA INMUNOLÓGICA:

En nuestro estudio observamos una mediana de incremento en el número de linfocitos CD4+ de 100 linfocitos CD4/ μ L (IIQ: 6-238) tras 12 meses de tratamiento y de 130 linfocitos CD4/ μ L (IIQ: -10-260) tras 24 meses de tratamiento, por lo que globalmente existió una respuesta inmunológica adecuada al TARV. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes tratados con

no nucleosídicos y el grupo tratado con inhibidores de la proteasa (100 CD4/ μ L vs 85 CD4/ μ L). Incrementos similares se obtienen en la cohorte europea del grupo de estudio EuroSIDA²¹⁹. Otras cohortes^{37,76} obtienen incrementos superiores. La falta de datos basales en 28 pautas de tratamiento (11,5%) nos condiciona nuevamente la robustez de los resultados y pueden explicar que nuestros resultados sean inferiores.

Un 13,5% de los pacientes presentaban menos de 200 linfocitos CD4/ μ L al año de tratamiento y un 7,8% a los dos años.

Era interesante conocer qué factores podían tener un impacto negativo en la recuperación inmunológica. La situación inmunológica basal se mostró como factor predictor de una menor recuperación inmunológica ($p=0,000$), así, se observó mayor porcentaje de pacientes con más de 500 linfocitos CD4/ μ L en aquellos pacientes que partían de unos valores basales de CD4 superiores a 200 células/ μ L, datos que van a favor del inicio precoz del TARV. Estos resultados también los encontramos en la cohorte australiana de Byakwaga H²¹⁹. La presencia de una CVP basal inferior a 100.000 copias/mL se relacionó igualmente con un mayor incremento de linfocitos CD4+ y con un mayor porcentaje de pacientes en buena situación inmunológica (más de 500 linfocitos CD4+/ μ L) ($p=0,005$). La ADVP activa o pasiva y la presencia de pautas de rescate se correlacionaron significativamente ($p=0,03$) con un menor incremento de linfocitos CD4+.

La coinfección por VHC se ha relacionado en una gran cantidad de estudios y cohortes con peor recuperación inmunológica^{131,148,215,220}. Nosotros encontramos un mayor porcentaje de pacientes con menos de 200 linfocitos CD4+/ μ L tras 12 y 24 meses de tratamiento cuando la coinfección VIH-VHC estaba presente, aunque no se llegó a alcanzar significación estadística ($p>0,05$), probablemente por el tamaño de la muestra.

7.2.4.- RESPUESTA CLÍNICA:

Seis pacientes murieron durante el seguimiento del estudio. La probabilidad de padecer un evento definitorio de SIDA fue de un 16,8%. Excluyendo los eventos producidos durante los primeros seis meses de tratamiento (7,1%), obtenemos un riesgo global anual de 3,2%, muy similar a otras cohortes^{222,223}.

No encontramos asociación entre el riesgo a progresión a SIDA y/o muerte y la inmunodeficiencia presente y/o el valor de linfocitos CD4+ y la CVP a los 6 meses de tratamiento, asociación encontrada en diversos estudios^{64,65,97}. La baja mortalidad presente en nuestro estudio y el bajo porcentaje de eventos definitorios de SIDA pueden explicar esta falta de asociación.

De forma global podemos decir que en nuestro estudio la presencia de ADVP activa o pasiva se ha correlacionado con peor respuesta al tratamiento y que los factores predictores de mayor respuesta mantenida al tratamiento han sido: el tipo de tratamiento, la potencia de los fármacos que componen la pauta de tratamiento, linfocitos CD4 basales <200 células/ μ L y CVP basal <100.000 copias/mL, así como la presencia de carga viral plasmática indetectable a los 6 meses de tratamiento.

7.3.- ANÁLISIS DEL GRUPO DE POBLACIÓN EN EL QUE SE REALIZÓ EL ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD:

El análisis de la respuesta virológica e inmunológica por subgrupos tras 12 y 24 meses de tratamiento se realizó en la población que recibió el 62% de las pautas de TARV (población mayoritaria). A su vez esta población se dividió en siete grupos según las combinaciones de TARV que recibieron: LPV/r+3TC+TDF; ATV/r+3TC+TDF; EFV+3TC+ddI; EFV+3TC+d4T; EFV+3TC+AZT; EFV+3TC+TDF y 3TC+AZT+ABC.

7.3.1.- EFAVIRENZ VERSUS INHIBIDORES DE LA PROTEASA POTENCIADOS (EFV vs IP/r):

Los dos grupos estaban equilibrados en cuanto a la mediana de edad, pero no así en cuanto al resto de características basales: número de pacientes (55 vs 22), pacientes pretratados (54,5% vs 90,9%; $p=0,000$), sexo masculino:femenino (6:1 vs 2:1), coinfección por VHC (43,6% vs 68,2%; $p=0,052$), por lo que basalmente el grupo de IP/r presentaba mayor número de factores pronósticos de peor respuesta al tratamiento. La CVP media fue superior en el grupo de EFV que en el de IP/r (95.684 copias/mL vs 38.186 copias/mL; $p=0,017$), hecho explicado por el mayor número de pautas naïve en el grupo de EFV; el porcentaje de pacientes con una cifra de linfocitos CD4+ inferior a 200 células/ μ L fue superior en el grupo de EFV (40% vs 27,3%) aunque no se llegó a alcanzar significación estadística.

Los pacientes tratados con ambos grupos recibían además la combinación nucleosídica 3TC+TDF, de tal forma que las diferencias encontradas en los grupos que comparamos sólo podían deberse al efavirenz o al inhibidor de la proteasa.

La mediana de durabilidad fue superior para el grupo de EFV (940 días vs 787 días; $p=0,048$), al igual que ocurre en otros estudios de cohorte²¹⁴. El principal

motivo de discontinuación de la pauta de tratamiento fue la toxicidad (23,1% vs 37,5%)($p=0,139$). Las principales toxicidades asociadas al EFV o al IP/r que motivaron el cambio de tratamiento fueron la toxicidad neurológica (5,5%) en el grupo de EFV y la toxicidad gastrointestinal (diarrea) (4,5%) en el grupo de IP/r. El porcentaje de toxicidad neurológica encontrado es ligeramente inferior al observado en diferentes estudios^{224,225} (6-13%).

En cuanto a la eficacia virológica, el grupo de EFV consiguió una proporción mayor de pacientes con CVP <50 copias/mL que el grupo de IP/r tras 12 meses (63,6% vs 59,1%) y tras 24 meses de tratamiento (74,1% vs 61,9%), sin alcanzar significación estadística, probablemente debido al tamaño muestral de los grupos. El porcentaje de pacientes con buena adherencia según el registro de dispensaciones y según el test SMAQ fue similar y muy alto en ambos grupos de TARV y en los dos periodos de tiempo. En el estudio americano de Weiser SD y col.²¹⁵ se observa que la mayor supresión virológica está más relacionada con la potencia intrínseca de los fármacos que con la adherencia, hecho que puede explicar las similares respuestas virológicas observadas en nuestro estudio con efavirenz y los inhibidores de la proteasa potenciados, ambos con alta potencia intrínseca.

Cuando comparamos estos porcentajes con los obtenidos en los ensayos clínicos podemos comprobar que la efectividad del tratamiento es aceptable. Así, en el ACTG 5142⁵³ encontramos una mayor proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL en el grupo tratado con EFV (89%) que en el grupo tratado con LPV/r (77%) ($p=0,003$). Estas diferencias pueden explicarse porque en estos ensayos clínicos los pacientes seleccionados son naive y en nuestro estudio analizamos pacientes naive y pacientes previamente tratados.

Al igual que en nuestro estudio, las cohortes de De Luca A¹⁹⁶, Domingo P¹⁹⁷ y el estudio de Pérez-Elías²²⁶ presentan porcentajes de respuesta virológica en pacientes naive similares en ambos grupos de tratamiento. El estudio reciente de Young J y col.²²⁷ presenta una cohorte suiza de 1.101 pacientes naive con un porcentaje menor de fracaso virológico en el grupo de pacientes tratados con EFV, con un RR= 0,63. En la cohorte suiza de pacientes pretratados de Khanna N y col.²²⁸ únicamente un 4,3% consiguieron CVP <50 copias/mL tras 6 meses de TARV, debido a la combinación de análogos nucleosídicos incluida era 3TC+ABC, pareja no recomendable en pacientes con alta CVP.

Debido a la similar respuesta virológica encontrada con los grupos tratados con efavirenz y con un inhibidor de la proteasa potenciado nos interesaba conocer si el porcentaje de fracaso al tratamiento era o no similar en dichos grupos. Teniendo en cuenta que consideramos como fracaso terapéutico la presencia de CVP>50 copias/mL, abandonos voluntarios del tratamiento, éxitus o toxicidades secundarias al TARV, no observamos diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre ambos grupos.

Un menor porcentaje de pacientes desarrollaron toxicidad en el grupo de EFV (27,3% vs 45,5%, $p=0,087$). Tal y como se ha observado en diferentes ensayos clínicos y estudios de cohortes^{196,197,226}. La hipertrigliceridemia fue la toxicidad más frecuente en los pacientes tratados con un IP/r (22,7%). La toxicidad lipídica estuvo presente en un 16,4% en el grupo de EFV (7,3% de hipertrigliceridemia y 9,1% de hipercolesterolemia).

El incremento de linfocitos CD4/ μ L fue similar en ambos grupos tras 12 meses de tratamiento y ligeramente superior en el grupo de EFV tras 24 meses (130 vs 90) sin alcanzarse diferencias estadísticamente significativas en ningún periodo de

tiempo. En el estudio realizado por Madero⁵⁹ en Méjico la reconstitución inmunológica fue mejor en la rama de EFV que en la rama de LPV/r, especialmente en aquellos pacientes con menos de 50 linfocitos CD4/ μ L. Sin embargo este hallazgo no se observa en el ensayo clínico ACTG 5142⁵³ donde la rama que incluía LPV/r presenta mayor incremento de linfocitos CD4 que la rama que incluía EFV. La justificación puede ser que en nuestra cohorte el grupo de IP/r presentaba mayor número de pacientes coinfectados por VHC que el grupo de EFV. En otras cohortes no se han encontrado diferencias en la respuesta inmunológica^{195,196,226}.

En base a la similar efectividad encontrada en los pacientes tratados con efavirenz o con un inhibidor de la proteasa potenciado (lopinavir o atazanavir), el coste del tratamiento debería jugar un papel fundamental en la elección del TARV.

7.3.2.- LOPINAVIR/RITONAVIR VERSUS ATAZANAVIR/RITONAVIR (LPV/r vs ATV/r):

El principal ensayo clínico que compara ambas estrategias es el estudio CASTLE. Los resultados de eficacia a las 48 semanas de TARV⁴⁴ no muestran diferencias significativas entre ambos inhibidores de la proteasa en cuanto al porcentaje de pacientes con CVP <50 copias/mL. Así mismo se mantiene la no inferioridad de ATV/r tras 96 semanas⁴⁵, obteniéndose similares porcentajes de fracaso virológico en ambas ramas. Los efectos adversos y las alteraciones lipídicas fueron menos frecuentes en la rama de ATV/r. El estudio AI424 045²²⁸ analizó la respuesta virológica de ambos IP/r en pacientes pretratados obteniéndose mayor porcentaje con LPV/r a las 48 semanas, pero similar respuesta tras 96 semanas, sin embargo el estudio resalta que ATV/r no es un buen fármaco en pacientes con experiencia a múltiples fármacos y cinco o más mutaciones acumuladas a inhibidores

de la proteasa. No hemos encontrado estudios de cohortes que comparen directamente LPV/r y ATV/r.

En nuestra cohorte comparamos 13 pacientes con LPV/r y 9 pacientes con ATV/r en combinación con 3TC+TDF. Los grupos presentaban unas características demográficas y clínicas basales similares, excepto que ninguno de los pacientes del grupo de atazanavir era naive al tratamiento frente a 2 pacientes naive que tuvimos en el grupo de LPV/r, ya que atazanavir generalmente se utiliza en pacientes que desarrollan toxicidad lipídica a lopinavir. Además existió una mayor proporción de pacientes con situación inmunológica basal grave ($CD4^+ < 200$ células/ μ L) en el grupo de lopinavir (30,8% vs 22,2%; $p=0,905$).

No obtuvimos diferencias significativas en la discontinuación de la pauta de TARV: solamente un paciente de cada grupo discontinuaron la pauta por fracaso virológico; dos pacientes del grupo de LPV/r y ninguno del grupo de ATV/r lo modificaron por toxicidad asociada al fármaco. La toxicidad más frecuente en el grupo de lopinavir/ritonavir fue la hipertrigliceridemia (23,1%) y las más frecuentes en el grupo de atazanavir/ritonavir fueron la hiperbilirrubinemia (22,2%) y la hipertrigliceridemia (22,2%). Llama la atención el alto porcentaje de alteraciones del perfil lipídico observadas en el grupo de ATV/r, hecho contrario al observado en el estudio CASTLE. Esto podría explicarse por tres hechos: el bajo número de pacientes incluidos en cada grupo de tratamiento, el uso concomitante de LPV/r con hipolipemiantes y la mayor potenciación de estilo de vida saludable (dietas bajas en grasa) en los pacientes tratados con LPV/r. Con respecto al primer hecho, el uso de hipolipemiantes sólo se dio en 2 pacientes (15,4%) y durante un periodo de 3-5 meses, por lo que no parece explicar la similitud de la alteración del metabolismo lipídico de ambos grupos.

En cuanto al porcentaje de pacientes con <50 copias/mL, se apreció una tendencia favorable en el grupo de lopinavir/ritonavir tras 12 meses de tratamiento (61,5% vs 55,5%), y en el de atazanavir/ritonavir tras 24 meses de tratamiento (58,3% vs 66,7%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los tiempos. El descenso de pacientes con respuesta virológica observado con lopinavir se debe al alto porcentaje de pérdidas que tuvimos (23%) por cambio de la pauta como consecuencia de la toxicidad asociada al fármaco. La adherencia según el registro de dispensaciones y según el test SMAQ mostró mayor porcentaje de pacientes con buena adherencia en el grupo de lopinavir. Este hallazgo contradice los resultados del estudio CUVA²³⁰, en el cual las pautas una vez al día (QD) resultan tan efectivas como las administradas dos veces al día (BID) y muestran una adherencia al tratamiento significativamente mejor. El refuerzo y potenciación de adherencia que se hace desde la Consulta de Atención Farmacéutica en nuestro hospital en los pacientes con factores de riesgo de bajo cumplimiento puede explicar los buenos datos de adherencia que tenemos en el grupo de lopinavir.

Si analizamos el fracaso al tratamiento observamos un mayor porcentaje en el grupo de atazanavir a los 12 meses de tratamiento (44,4% vs 38,5%) y mayor en el grupo de lopinavir a los 24 meses (41,7% vs 33,3%) sin existir significación estadística en estos tiempos.

El incremento medio de linfocitos CD4/ μ L tras 12 y 24 meses de tratamiento respecto a los linfocitos basales fue muy superior en el grupo de lopinavir (183 vs 84 y 294 vs -38), a pesar de presentar una peor situación inmunológica basal; sin embargo, las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas a los 24 meses de tratamiento, probablemente por el pequeño tamaño muestral de los grupos.

Aunque en nuestro estudio sólo hemos comparado estos dos inhibidores de la proteasa por ser los más usados hasta ahora, hay que resaltar que los resultados a las 96 semanas del estudio ARTEMIS²³¹ muestran mayor porcentaje de respuesta virológica, menos fracasos, menor número de mutaciones y menor toxicidad de darunavir (último IP comercializado) frente a lopinavir, ambos asociados con ritonavir, resultados que probablemente modificarán la práctica clínica y que hará necesario la realización de estudios de efectividad en la población real con el fin de confirmar estos datos.

La decisión de cuál es el IP/r más adecuado para cada paciente es una elección difícil, siendo necesario evaluar las ventajas y desventajas de cada fármaco e individualizarlo en cada paciente. La similar efectividad encontrada en los pacientes tratados con ambos IP/r (lopinavir o atazanavir) hace necesario considerar la diferencia de coste de ambos IP/r a la hora de elegir el TARV más adecuado.

7.3.3.- TENOFOVIR (TDF) VERSUS DIDANOSINA (DDI), ESTAVUDINA (D4T) O ZIDOVUDINA (AZT):

La contribución del tercer fármaco a la eficacia de la pauta antirretroviral es un tema de creciente interés en la actualidad, por eso nos propusimos estudiar si la efectividad y la durabilidad del esquema terapéutico varía en nuestros pacientes según el análogo nucleosídico que utilizemos.

Con respecto a la durabilidad se ha observado en varios estudios que el esqueleto nucleosídico de la pauta de TARV afecta a la durabilidad de la misma²³².

Diversos estudios han comparado la eficacia de las diferentes combinaciones nucleosídicas. El estudio GILEAD 934^{39,40,41} y Barlett JA⁶⁰ comparan tenofovir y zidovudina, ambos en combinación con lamivudina y efavirenz, observando mayor

eficacia virológica e inmunológica, así como mejor perfil de seguridad (menor riesgo de lipoatrofia) con tenofovir. El estudio GESIDA 3903⁴⁷ compara didanosina y zidovudina y muestra similar respuesta virológica e inmunológica cuando ambos fármacos se combinan con lamivudina y efavirenz, sin embargo el porcentaje de discontinuación por efectos adversos es significativamente menor en el grupo de didanosina (14,8% vs 26%). La combinación estavudina+lamivudina y tenofovir+lamivudina ha sido comparada en el estudio GILEAD 903³⁸ observándose misma eficacia pero mayor presencia de alteraciones del metabolismo lipídico, lipodistrofia y neuropatía periférica en la rama que incluía estavudina. Zidovudina y estavudina han sido comparados (acompañados de lamivudina e indinavir) en el estudio STAR I²³³, mostrando una proporción de pacientes con CVP <50 copias/mL similar en los dos brazos, pero un incremento mayor de la cifra de linfocitos CD4/ μ L en la rama de estavudina.

La mayoría de las guías^{6,8} recomiendan como combinaciones de primera elección tenofovir+lamivudina (o emtricitabina) y didanosina (ó zidovudina) + lamivudina como pauta alternativas.

Varios estudios de cohortes también han comparado diferentes combinaciones nucleosídicas (didanosina vs zidovudina²³⁴ y didanosina vs tenofovir²³⁵), encontrando resultados similares a los descritos en los ensayos clínicos.

La pauta tenofovir+lamivudina (o emtricitabina), TDF+3TC (o FTC), se utiliza tanto en pacientes naive como en pacientes pretratados y debido a que ambos principios activos se encuentran coformulados en un solo comprimido, es una combinación muy utilizada como estrategia de simplificación de otras combinaciones nucleosídicas para facilitar la adherencia o disminuir la toxicidad. El estudio español de Arrizabalaga J y col.²³⁶ y el alemán SONETT²³⁷ evalúan la efectividad y tolerancia

de la simplificación a esta combinación en pacientes previamente tratados con análogos de timidina controlados virológicamente y obtienen buena eficacia virológica y mejoría en la respuesta inmunológica tras 12 meses de tratamiento, así como buena tolerancia y mejoría en el perfil de seguridad.

En nuestro estudio las cuatro combinaciones de análogos nucleosídicos utilizadas fueron 3TC+ddl (25), 3TC+d4T (10) , 3TC+AZT (31) y 3TC+TDF (55), todas combinadas con efavirenz. Los grupos que incluían mayor número de pacientes coinfectados por VHC fueron ddl (60%) o d4T (50%), aunque las diferencias no llegaron a ser significativas. Sin embargo, los grupos que partían de una peor situación virológica e inmunológica fueron los que incluían zidovudina (AZT) y tenofovir (TDF), con diferencias estadísticamente significativas en la CVP basal.

La pauta de tratamiento que presentó mayor mediana de durabilidad fue la que incluía AZT ($p=0,000$), primer fármaco antirretroviral utilizado en el tratamiento de la infección por VIH.

Es importante resaltar que el porcentaje de discontinuación del tratamiento varió de forma muy significativa ($p<0,000$) entre las diferentes combinaciones nucleosídicas, siendo muy elevado en el grupo de estavudina, didanosina y zidovudina, principalmente por simplificación de la pareja nucleosídica (30%, 28,6% y 31,8%) y toxicidad secundaria a estos fármacos (30%, 9,5% y 22,7%). Los tratamientos que incluían tenofovir no presentaron ninguna discontinuación atribuible a dicho fármaco.

Si comparamos la respuesta virológica de las cuatro combinaciones tras 12 y 24 meses no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa, al igual que si las comparamos dos a dos tomando como pauta comparadora 3TC+TDF. La combinación con la que se obtuvo mayor número de pacientes con CVP indetectable

tras 12 meses de tratamiento fue 3TC+AZT (77,4%), mientras que tras 24 meses fue 3TC+TDF (74,1%), resultados que concuerdan con los ensayos clínicos realizados por Gallant y col.⁷² y Arriba JR y col.⁷⁴. La combinación 3TC+ddl mostró una respuesta similar a 3TC+AZT, tal y como han publicado Berenguer J y col.⁸⁰.

Las pautas asociadas a mayor fracaso fueron las que contenía la combinación 3TC+d4T, por la peor adherencia y toxicidad asociada al d4T.

El mayor promedio de incremento de linfocitos CD4/ μ L se observó en los dos periodos de tiempo evaluados con las pautas que incluían zidovudina, apreciándose diferencias estadísticamente significativas a los 24 meses de tratamiento, a pesar de que el grupo con zidovudina partía de unos linfocitos CD4 basales más bajos y una CVP basal mayor que el resto de los grupos. A su favor presentaba la característica de ser el grupo con menor porcentaje de pacientes con coinfección por VHC. El grupo que incluía didanosina fue el que presentó menor incremento de linfocitos CD4, pudiéndose explicar por el mayor número de pacientes coinfectados por VHC. Cuando comparamos los resultados de respuesta inmunológica de dos en dos pautas, tomando nuevamente como pauta comparadora 3TC+TDF solamente obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre las pautas que incluían tenofovir o didanosina. Los datos del estudio de cohortes de Byakwaga y col.²²⁰ muestran también menores incrementos de linfocitos CD4 en el grupo tratado con didanosina, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística. Nuestros datos son contradictorios con varios estudios que evalúan distintas combinaciones de análogos nucleosídicos, los cuales han encontrado menor incremento en la cifra de linfocitos CD4 con zidovudina que con estavudina²³² o tenofovir^{39,41} y similar recuperación inmunológica comparado con didanosina⁴⁷.

La elección final de la pareja de análogos nucleosídicos debe individualizarse considerando las características del fármaco, la situación clínica y las preferencias del paciente, teniendo en cuenta que las pautas QD facilitan la adherencia al paciente y con ello los resultados terapéuticos. En nuestro estudio las dos combinaciones nucleosídicas que han mostrado globalmente mejores resultados han sido 3TC+AZT y 3TC+TDF. Los pacientes tratados con la combinación 3TC+AZT presentan un alto porcentaje de respuesta virológica e inmunológica pero dicha combinación está asociada a un elevado número de discontinuaciones por toxicidad. La buena respuesta virológica e inmunológica presentes en los tratamientos que contienen 3TC+TDF, así como el buen perfil de seguridad, la comodidad en la administración y la alta durabilidad posicionan a esta combinación como pauta preferente tanto en pacientes naïve como en pacientes pretratados.

7.3.4.- TRATAMIENTOS CON TRES ANÁLOGOS NUCLEOSÍDICOS: ZIDOVUDINA (AZT)/LAMIVUDINA (3TC)/ABACAVIR (ABC):

La alta tasa de respuesta virológica e inmunológica obtenida en nuestro estudio con la combinación de estos tres análogos nucleosídicos no concuerda con los resultados de diferentes ensayos clínicos^{68,69}, los cuales reportan mayor eficacia en las pautas basadas en 2 análogos nucleosídicos + 1 no nucleosídico ó 1 inhibidor de la proteasa potenciado que en las basadas en tres análogos nucleosídicos. El mayor riesgo de progresiva acumulación de mutaciones hace que no sea una pauta muy recomendable en la práctica clínica. El bajo número de pacientes tratados en nuestro estudio con tres análogos nucleosídicos hace necesario manejar con cautela los resultados obtenidos.

Con todos los datos obtenidos podemos concluir que la efectividad global de las diferentes pautas analizadas es similar, hecho previsible por la experiencia acumulada en los ensayos clínicos y sobre todo en la práctica clínica diaria. Decidir cuál es la combinación más adecuada para cada paciente es una elección complicada, debido a las particularidades asociadas a cada esquema de tratamiento y a cada paciente, sin embargo el estudio de la respuesta de cada esquema de tratamiento en la población real puede ayudar al clínico a esta elección.

En nuestro estudio hemos obtenido similares respuestas virológicas, inmunológicas y clínicas al comparar efavirenz frente a un inhibidor de la proteasa potenciado y al comparar lopinavir frente a atazanavir. Esto hace necesario considerar el coste asociado a cada combinación terapéutica con el fin de seleccionar el tratamiento más eficiente.

Con respecto a los análogos nucleosídicos que forman parte de los esquemas de tratamiento, hemos obtenido respuestas virológicas similares, pero las respuestas inmunológicas y el porcentaje de discontinuación difieren significativamente entre los análogos. Valorando todos estos factores, las combinaciones con las que hemos obtenido mejores resultados son 3TC+TDF y 3TC+AZT. En este caso, la comodidad en la administración de la pauta (relacionado estrechamente con la adherencia), la toxicidad y nuevamente el coste asociado a cada combinación nos permitirá seleccionar la pauta más adecuada para cada paciente.

7.4.- ANÁLISIS DE LOS COSTES:

El tratamiento antirretroviral de alta eficacia está asociado a elevados costes derivados de los propios fármacos antirretrovirales, así como a un descenso significativo en la progresión de la enfermedad, que a su vez implica un descenso en otro tipo de costes como son los hospitalarios y los derivados de las incapacidades laborales transitorias/temporales y/o permanentes consecuencia del aumento en la calidad de vida de los pacientes. Estos hechos hacen que para conocer el coste total del tratamiento de la infección por VIH de la manera menos sesgada posible debamos de tener en cuenta los costes directos e indirectos asociados.

En nuestro estudio consideramos los costes asociados al tratamiento, los costes de las visitas médicas y farmacéuticas, los costes de los fracasos (test de resistencias, analíticas extras y tratamientos de rescate) así como los costes indirectos derivados de las incapacidades temporales o permanentes. En lo que respecta a los costes directos consideramos una tasa de descuento constante durante todo el horizonte temporal del estudio como recomienda el proyecto europeo HARMET²³⁸. Debido al estrecho tiempo de estimación del estudio y asumiendo la constante variabilidad en la estrategia antirretroviral, se ha considerado una tasa de descuento del 0% (no descuento) en los costes directos, tal y como sugieren algunos autores^{239,240}.

Los diferentes costes directos asociados a los fármacos antirretrovirales reflejan la amplia variabilidad de costes asociados a las pautas de tratamiento. Los inhibidores de la proteasa son los fármacos asociados a mayor coste en la terapéutica antirretroviral. La utilización de efavirenz frente a un inhibidor de la proteasa potenciado produce un ahorro anual que varía entre 1.712 € y 2.456 € por paciente.

El inhibidor de la proteasa potenciado más económico es lopinavir/ritonavir; su utilización frente a atazanavir/ritonavir supone un ahorro anual por paciente de 745 €. La pareja nucleosídica más económica es 3TC+AZT debido a su existencia en el mercado farmacéutico como medicamento genérico. Su uso frente al resto de parejas nucleosídicas supone un ahorro que varía entre 730 y 3.165 € por paciente/año.

En nuestro estudio la pauta más económica es la que incluye zidovudina (EFV+3TC+AZT). La utilización de esta pauta frente a las otras seis supone un ahorro anual por paciente que varía entre 511 € y 5.592 €.

Al analizar los otros costes directos, observamos poca variación en el coste medio por paciente de las consultas médicas y farmacéuticas entre los diferentes tratamientos, situación razonable ya que habitualmente todos los pacientes con infección por VIH son seguidos en consulta con una periodicidad trimestral o cuatrimestral y en la consulta de atención farmacéutica mensualmente. Los pacientes candidatos a mayor monitorización por parte del médico son los coinfectados por VHC que reciben tratamiento concomitante para la hepatitis C así como aquellos que presentan importantes variaciones analíticas, principalmente en el valor de la CVP. Los pacientes con mayor seguimiento por el Servicio de Farmacia son aquellos que presentan bajos valores de adherencia al tratamiento. Todas estas situaciones han sido poco frecuentes en nuestro estudio.

LPV/r+3TC+TDF fue la pauta que presentó mayor coste por fracaso, coste asociado principalmente a la pauta de rescate que hubo que utilizar. ATV/r+3TC+TDF estuvo asociada a mayor coste por ingresos hospitalarios, sin embargo este coste no lo podemos asignar realmente a esta pauta porque los ingresos hospitalarios no estuvieron relacionados con ninguno de los tres fármacos

antirretrovirales que componen la pauta sino que se relacionaron con la presencia de comorbilidades en los pacientes (principalmente patología respiratoria).

Considerando todos los costes directos, obtenemos nuevamente que la pauta que incluye zidovudina es la más económica, y la pauta con atazanavir está asociada a un mayor coste que la que incluye lopinavir. Esto significa que de todos los costes directos asociados a la infección por VIH, el coste de mayor impacto es el coste directo derivado de la pauta antirretroviral. Esta misma observación fue encontrada en el estudio español de López-Bastida J²⁴¹, que analizó los costes totales (directos e indirectos) asociados a la infección por VIH asintomática, sintomática y en estadio SIDA.

El coste incremental anual que obtuvimos teniendo en cuenta todos los costes directos asciende a un valor de 4.248 € por paciente cuando utilizamos como IP/r atazanavir en vez de lopinavir y varía entre 2.570 € y 6.818 € por paciente si utilizamos lopinavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en vez de efavirenz. Cuando utilizamos la pauta más económica, EFV+3TC+AZT, frente a las otras alternativas analizadas, el ahorro anual total obtenido varía entre 669 € y 16.917 € por paciente.

Estas diferencias de costes asociados al utilizar un inhibidor de la proteasa potenciado o un no nucleosídico, uno u otro inhibidor de la proteasa potenciado y unas combinaciones de análogos nucleosídicos u otras, también se ha encontrado en el estudio retrospectivo de Sabbatani S y col.¹⁸⁵.

Al analizar los costes indirectos asociados a la infección por VIH (incapacidades temporales o permanentes) observamos que la pauta con lopinavir/ritonavir fue la que estuvo asociada con mayor coste indirecto, hecho importante que hizo aumentar el coste total asociado a la pauta de tratamiento, resultando superior al coste total de la pauta con atazanavir/ritonavir. Sin embargo

los costes indirectos no los podemos asociar al tratamiento antirretroviral sino que se deben a procesos relacionados con el VIH (neumonías, infecciones respiratorias, etc).

El coste indirecto total tras 12 meses de tratamiento en los 128 pacientes estudiados fue de 17.382 €, suponiendo el 20,3% del total de costes, porcentaje inferior al encontrado en el estudio retrospectivo de López-Bastida J y col.²⁴¹, debido al alto porcentaje de pacientes de nuestro estudio que se encontraban en situación laboral activa.

Podemos decir que el coste total anual derivado de la infección por VIH en nuestros pacientes, teniendo en cuenta los costes de tipo directo e indirecto, varía entre 6.672 € y 23.400 €.

7.5.- ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD:

El análisis coste-efectividad estudia los beneficios y los costes asociados a cada alternativa terapéutica cuando pueden ser sustitutivas entre sí porque se utilizan para situaciones clínicas similares.

Entre los análisis coste-efectividad de pautas de tratamiento antirretroviral publicados encontramos el de Fernández LC y col.¹⁸⁷. Analizan el coste-eficacia asociado a tenofovir + lamivudina + efavirenz versus zidovudina + lamivudina + efavirenz en pacientes no pretratados. Los costes analizados son de tipo directo y los valores de eficacia los obtienen a través de varios ensayos clínicos (estudio 903 y estudio 006), considerando como medida de eficacia únicamente el porcentaje de pacientes con CVP <400 copias/mL. Analizando los costes asociados al tratamiento en sí, los asistenciales (pruebas diagnósticas y visitas médicas) y los derivados del fracaso (cuya estimación se hizo incrementando un 20% el coste) obtienen que al

cabo de 48 semanas el coste por paciente controlado presenta diferencias a favor de la rama de zidovudina, resultando el régimen más económico en el tratamiento de inicio. Sin embargo, cuando consideran los costes asociados a la cronicidad del sida, en base a los mejores resultados de eficacia de tenofovir en los ensayos clínicos, los dos regímenes se equiparan económicamente. El estudio de Sánchez-de la Rosa¹⁸⁸ muestra resultados similares.

En nuestro estudio la relación coste-efectividad se definió como el coste por cada paciente con CVP <50 copias/mL tras 12 y 24 meses de tratamiento y el coste-efectividad incremental como el coste incremental que supone conseguir un paciente adicional con CVP indetectable cuando se le trata con una de las opciones terapéuticas respecto a la opción de referencia.

La pauta EFV+3TC+TDF se muestra como más coste-efectiva que LPV/r+3TC+TDF o ATV/r+3TC+TDF, obteniéndose un ahorro superior a 20.000 € por cada paciente con CVP indetectable tras el primer año de tratamiento y superior a 30.000 € tras dos años de tratamiento. Comparando los dos IP/r evaluados, la pauta que incluía lopinavir/ritonavir era más coste efectiva que la que incluía atazanavir/ritonavir tras 12 meses de tratamiento. Estos hallazgos también se encontraron en el análisis económico que se hizo del estudio CASTLE²⁴² y en un estudio llevado a cabo en pacientes pretratados de Reino Unido, Francia, Italia y España²⁴³. Sin embargo, tras 24 meses de tratamiento la pauta con atazanavir/ritonavir se muestra más coste-efectiva. Esto se debe a la caída brusca de efectividad tras 2 años de tratamiento con de lopinavir/ritonavir por discontinuaciones en la pauta de tratamiento.

La pareja nucleosídica 3TC+AZT se muestra como la más coste-efectiva de las 4 parejas analizadas.

La pauta más coste-efectiva en los dos periodos de tiempo analizados fue EFV+3TC+AZT. Los estudios de Sánchez-de la Rosa R y col¹⁸⁸ y de Llibre-Codina JM y col.²⁴⁴ observan un menor coste con la pauta EFV+3TC+TDF cuando se tiene en cuenta el coste derivado de los efectos adversos, demostrando que aunque tenofovir (TDF) está asociado a un coste de adquisición mayor que otras alternativas, es más efectivo a largo plazo, es bien tolerado y presenta un excelente perfil de seguridad, aspectos que finalmente nos llevan a obtener un menor coste total.

No debemos olvidar que la continua aparición de nuevos fármacos puede hacer modificar los resultados obtenidos, de ahí la importancia de analizar periódicamente el patrón de prescripción de los fármacos antirretrovirales, su efectividad y la relación coste-efectividad en la práctica clínica diaria con el fin de conseguir una correcta optimización de los recursos sanitarios hospitalarios y una alta calidad asistencial en nuestros pacientes.

7.6.-LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

El objetivo fundamental de todo estudio es la precisión en la medición, sin embargo determinados elementos pueden amenazar la medición, como son el error aleatorio y el error sistemático.

La carencia de error aleatorio se conoce como precisión. Para reducir este error lo más importante es incrementar el tamaño de la muestra, así como modificar el diseño del estudio para aumentar la eficiencia de la información que se obtiene de los sujetos. En nuestro estudio el número de pacientes susceptibles de ser incluidos era pequeño dada la baja prevalencia de VIH en nuestro medio, sin embargo se ofreció a todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión la

posibilidad de formar parte del estudio, es decir, no existía posibilidad de aumentar el tamaño muestral en el periodo de tiempo estudiado.

Con respecto a la generalización de los resultados en el trabajo presentado (validez externa) se analizan todos los pacientes en tratamiento en nuestro medio, y no podemos generalizar los resultados obtenidos a toda la población que cumple los criterios de inclusión, por el pequeño tamaño muestral. Esto es una limitación importante en los estudios de cohorte unicéntricos. Con nuestro trabajo no se ha pretendido generalizar los resultados a toda la población VIH, ya que para ello se necesitan estudios de cohortes generalmente prospectivos, multicéntricos y aleatorizados, sino que los resultados obtenidos constituyen una base para posibilitar la toma de decisiones en nuestro medio y en nuestra práctica clínica diaria.

Hay que destacar que el presente estudio tiene las limitaciones propias de los estudios de cohortes retrospectivos²⁴⁵: sesgo de confusión, de selección y de información.

El sesgo de confusión puede controlarse parcialmente en este tipo de estudios mediante análisis multivariantes. En los estudios retrospectivos muchas veces resulta imposible recoger todas las variables que se comportan como factores de confusión y que pueden sesgar las asociaciones encontradas. Nosotros hemos minimizado este riesgo recogiendo de forma sistemática la mayoría de los factores predictores de buena o mala respuesta virológica, inmunológica o clínica, como son la adherencia, el historial farmacoterapéutico, la toxicidad asociada a la pauta antirretroviral, la carga viral y los linfocitos CD4+ basales, la edad, el mecanismo de transmisión y la coinfección por VHC. Se han analizado todos estos factores en la población inicial y en el subgrupo de población incluido en el análisis coste-efectividad.

El sesgo de selección hace referencia a cualquier error que se deriva del proceso de selección de la población a estudiar. Un sesgo inherente de selección deriva de la selección que hace el clínico de una pauta antirretroviral en lugar de otra, hecho que puede ser crucial a la hora del éxito o fracaso a una estrategia terapéutica. En nuestro estudio, la selección de la pauta antirretroviral se realizó desde un punto de vista asistencial, es decir, los tratamientos se fueron utilizando en base a la evidencia aportada por los distintos ensayos clínicos y a las características personales del paciente. Además, para minimizar el sesgo de selección, en el estudio se incluyeron a todos los pacientes que estaban en tratamiento antirretroviral entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2007. Únicamente se excluyeron a mujeres embarazadas y a aquellos pacientes de los que no disponíamos de suficientes datos clínicos o analíticos para realizar un seguimiento adecuado del tratamiento.

Las pérdidas de pacientes que se tienen durante el seguimiento pueden condicionar también un sesgo de selección ya que el análisis se restringe en estos casos a aquellos pacientes que permanecen en el estudio y estas personas generalmente suelen ser diferentes (peor pronóstico) de las que no lo hacen. En nuestro estudio tuvimos un 11,2% de pérdidas. De estas pérdidas un 6,6% se debieron a traslados a otros centros hospitalarios y un 4,6% a abandonos voluntarios del tratamiento. El mayor porcentaje de traslados (2,6%) ocurrió en pacientes tratados con EFV+3TC+AZT. Las pérdidas por abandono ocurrieron en los pacientes tratados con EFV+3TC+TDF (2,6%) y con EFV+3TC+ddI (2%). A pesar de ello, el porcentaje es inferior al límite establecido del 30% de pérdidas como límite para asegurar la validez del estudio²⁴⁶. Las estrategias más conservadoras²⁴⁷ que se realizan para

minimizar este sesgo de selección se basan en censurar a los individuos perdidos al seguimiento en la fecha en la que fueron vistos por última vez.

Los sesgos que se producen por cómo se eligen los procedimientos de medición y de recogida de información sobre la exposición y/o la enfermedad se conocen como sesgos de información. Es importante destacar que la mayoría de los estudios de cohortes no suelen tener una selección aleatorizada de pacientes, por lo que su validez externa se ve disminuida y la información que proporcionan no sustituye a la de los registros poblacionales de vigilancia epidemiológica de VIH y SIDA. En nuestro estudio, puede existir un sesgo en la decisión sobre la causa del cambio de tratamiento y la valoración de los efectos secundarios al tratamiento antirretroviral. Muchas veces para el observador es difícil distinguir cuál fue la primera intención del clínico al cambiar un tratamiento, pudiendo existir una sobre o infra interpretación por nuestra parte. El diagnóstico de la toxicidad secundaria al tratamiento debida a eventos clínicos (diarrea, lipodistrofia, síntomas neuropsiquiátricos) se realizó de forma subjetiva basándose en la información por parte del paciente o la percepción del personal sanitario, con las limitaciones propias de las valoraciones subjetivas.

Además de los sesgos mencionados, existen otros sesgos específicos que hay que valorar en los estudios de cohortes de sujetos con infección por VIH²⁴⁸. En estas cohortes generalmente se desconoce el tiempo que los individuos llevan infectados por VIH a su entrada en la cohorte. Los principales sesgos en este tipo de estudio son los que resultan de considerar como escala de tiempo en los análisis de supervivencia el tiempo de seguimiento desde la entrada en la cohorte en lugar del tiempo desde la infección por VIH, pudiendo suceder que el episodio de interés

suceda con mayor o menor proporción en el subgrupo de pacientes que se infectaron antes. Para controlar este sesgo se ajustó el valor basal de los marcadores bioquímicos (linfocitos CD4+ y CVP basal) al inicio del seguimiento, tal y como está recomendado en los estudios de cohortes de pacientes VIH.

A pesar de todas las limitaciones mencionadas, creemos que el trabajo presenta una serie de fortalezas que le hace relevante:

1. Analiza la efectividad virológica e inmunológica en la población de Guadalajara, población no estudiada hasta el momento.
2. Recoge todas aquellas variables que pueden influir positiva o negativamente en la respuesta virológica o inmunológica, aumentando con ello la validez de los resultados.
3. Compara múltiples pautas de tratamiento no estudiadas en otros trabajos o ensayos clínicos.
4. Está realizado observando y analizando lo ocurrido en condiciones de práctica clínica, en condiciones normales y en la población real.

8. CONCLUSIONES.

El presente trabajo estudia el coste efectividad del tratamiento antirretroviral en condiciones de práctica clínica habitual en una cohorte de pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Guadalajara. Del análisis de sus resultados podemos destacar las siguientes conclusiones:

1. La efectividad de las pautas de tratamiento antirretroviral, determinada por la respuesta virológica e inmunológica, basadas en efavirenz o inhibidores de la proteasa y de aquellas basadas en un inhibidor de la proteasa (lopinavir o atazanavir) potenciado con ritonavir, es similar.
2. Con la excepción de las pautas que contienen didanosina (ddl+ 3TC), que muestra una respuesta inmunológica menor, las diferentes combinaciones de análogos nucleosídicos tienen una efectividad similar.
3. El coste directo del tratamiento antirretroviral es el factor que tiene un impacto mayor en el coste total asociado a la infección por VIH. La pauta más económica es la que incluye zidovudina (EFV+3TC+AZT).
4. La razón coste-efectividad de las pautas basadas en efavirenz es menor que las basadas en un inhibidor de la proteasa potenciado. La razón coste-efectividad de las pautas basadas en un inhibidor de la proteasa, es menor cuando el utilizado es lopinavir en los 12 primeros meses de tratamiento y atazanavir en los 24 meses de tratamiento.

5. La combinación de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos que ha mostrado menor razón coste-efectividad es lamivudina+zidovudina (3TC+AZT).
6. De las siete pautas analizadas, la combinación efavirenz+lamivudina+zidovudina (EFV+3TC+AZT) es la que presenta una razón coste-efectividad más favorable.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Estadísticas sanitarias [sede web]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2007 [acceso 01 de octubre de 2009]. Informe del grupo de Trabajo de Análisis del Gasto Sanitario. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/grupodeTrabajoSanitario07.pdf45>
2. Europa Press. Aumenta el gasto farmacéutico en Castilla La Mancha. El diario de Castilla La Mancha. [revista on-line] 2009 [acceso 26 de enero de 2010]. Disponible en: <http://www.dclm.es/news/123/ARTICLE/53409/2010-01-26.html>.
3. Lynn L, Schulman K, Eisenberg J. The pharmacoeconomics of HIV disease. *Pharmacoeconomics*. 1992; 1:161-74.
4. Planes estratégicos [sede web]. Madrid: Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008 [acceso 03 de junio de 2009]. Plan Multisectorial frente a la infección por VIH y SIDA. España 2008-2012. Disponible en: <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/planesEstrat/home.htm>
5. Castilla J, Pachón I, González MP, Amela C, Muñoz L, Tello O. Seroprevalence of HIV and HTLV in a representative sample of the Spanish Population. *Epidemiol Infect*. 2000; 125:159-62.
6. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [internet]. Madrid: GESIDA [Actualización enero 2009]. Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2010_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf.
7. Pannel on Antirretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [internet]. U.S.A.: Department of Health and Human Services [Actualización Noviembre 2008]. Disponible en: <http://www.AIDSinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
8. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV Infected Adults in Europe [internet]. Europe: European AIDS Clinical Society [Versión 5; Actualización Octubre 2008]. Disponible en http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf.
9. When to Start Consortium, Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN et al. *Lancet*. 2009; 373: 1352-63.
10. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1815-26.
11. Gálvez AM. La farmacoeconomía en la eficiencia de la salud pública. *Rev Cubana Salud Pública*. 1999; 25: 81-85.
12. Ortún V. La economía en sanidad y medicina: instrumentos y limitaciones. 2ª ed. Barcelona: La Llar del Llivre; 1992.
13. Moldrup C. No cure no pay. *BMJ*. 2005; 330: 1262-64.

14. García B. Modelos de “si no cura, no se paga” se postulan para contener el gasto en medicamentos. El correo farmacéutico [revista on-line] [acceso 5 de octubre de 2009]. Disponible en: <http://www.correofarmacaceutico.com/2009/10/05/gestion/>
15. Pinto JL, Ortún V, Puig J. El análisis coste-efectividad en sanidad. Aten Primaria. 2001; 27: 275-78.
16. Soto J. Estudios de farmacoeconomía: ¿por qué, cómo, cuándo y para qué?. Medifam. 2001; 11: 147-55.
17. Pinto JL, Sánchez FI. Métodos para la evaluación económica de nuevas prestaciones. [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007 [acceso 10 octubre de 2009]. Disponible en: http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/docs/metodos_evaluacion.pdf.
18. Williams Alan. Economics, QALYs and medical ethics. A health economist's perspective. Published by The University of York. Discussion Paper 121. UK.1994:1-5
19. Domínguez-Gil A. Aspectos prácticos de la farmacoeconomía. En: Bonafont X, Ribas J. Formación continuada para farmacéuticos de hospital II. 2ª ed. Barcelona: Fundación Promedic; 2005. 155-186.
20. Sacristán JA, Badía X, Rovira J. Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos. Madrid: Editores Médicos, SA; 1995.
21. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la evaluación económica de los programas de atención de la salud. Madrid: Díaz de Santos; 1999.
22. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 338: 853-60.
23. FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 338: 853-60.
24. Paul S, Gilbert HM, Ziecheck W, Jacobs J, Sepkowitz KA. The impact of potent antiretroviral therapy on the characteristics of hospitalized patients with HIV infection. AIDS. 1999; 13: 415-18.
25. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. Lancet. 1998; 352: 1725-30.
26. Sendi P, Bucher H, Harr T, Craig B, Schwietert M, Pfluger D et al. Cost effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients. Swiss HIV cohort study. AIDS. 1999; 13: 1115-22.
27. Pinto J, López Lavid C, Badía X, Coma A, Benavides A. Análisis coste/efectividad del tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes infectados por el VIH asintomáticos. Med Clí (Barc). 2000; 114: 62-67.

28. Escobar I, Pulido F, Pérez E, Arribas JR, García MP, Hernando A. Análisis farmacoeconómico de una estrategia de mantenimiento con lopinavir/ritonavir como monoterapia en pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24: 490-4
29. Sanz A. Aspectos farmacoeconómicos del tratamiento del VIH/SIDA. *Offarm*. 2001; 124-127.
30. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Registro Nacional de Casos de SIDA. Actualización a 31 de diciembre de 2008 [internet]. Informe semestral nº 2. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2008 [acceso 07 de enero de 2010]. Disponible en: <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/SPNSInformeDic2008.pdf>.
31. Instituto de Salud Carlos III. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida /Centro Nacional de Epidemiología. Situación epidemiológica del VIH/SIDA en mujeres. Diciembre 2008. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008 [acceso 07 de enero de 2010]. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/mujeres.pdf>
32. Instituto de Salud Carlos III. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida /Centro Nacional de Epidemiología. Encuesta hospitalaria en pacientes VIH/Sida. Análisis de la Evolución 1996-2008. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008 [acceso 07 de enero de 2010]. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/pdf/encuesta_hosp.pdf
33. Gutiérrez C, Hernández B, Moreno S. Barreras para la erradicación del VIH. Reservorios anatómicos y celulares. En: González J, Moreno S, Rubio R. *Infección por VIH 2007*. 10ª ed. Barcelona: Permanyer; 2008. 25-48.
34. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 46: 72-77.
35. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer III WA et al. Triple-Nucleoside Regimens versus Efavirenz-Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2004; 350:1850-61.
36. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, Squires K, Gatell J, Horban A et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2003; 17: 987-99.
37. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve-HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. *JAMA*. 2001; 285: 1155-63.
38. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak A, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 2004; 292: 191-201.

39. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak A, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006; 354: 251-260.
40. McColl D, Margot N, Chuang SM, Chen SS, Miller M. Final week 144 resistance analysis of study 934: No K65R detected and lower frequency of M184V on tenofovir Df + emtricitabine + efavirenz compared to combivir + efavirenz. 11th European Aids Conference. Madrid. 2007 P3.1/08.
41. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesús E, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz Compared With Zidovudine/ Lamivudine and Efavirenz in Treatment-Naïve Patients: 144-Week Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47: 74-8.
42. Smith K, Fine D, Patel P et al. Similarity in efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with QD lopinavir/ritonavir (LPV/r) over 96 weeks in the HEAT study. 17th International AIDS Conference;3-8 August;2008;Mexico DF. (Abstract LBPE1138).
43. Sax P, Tierney C, Collier A et al. ACTG 5202: shorter time to virologic failure with ABC/3TC than TDF/FTC in treatment-naïve subjects with HIV RNA>100.000. 17th International AIDS Conference;3-8 August;2008;Mexico DF. (Abstract THAB0303).
44. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarría J, Chetchotisakd P, Corral J, David N et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008; 372: 646-655.
45. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarría J, Chetchotisakd P, Corral J, David N et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96- week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. En prensa 2009.
46. Podzamczar D, Ferrer E, Sánchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C et al. Less lipoatrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44: 139-147.
47. Berenguer J, González J, Ribera E, Domingo P, Miralles P, Ribas V et al. Didanosine, lamivudine and efavirenz vs zidovudine, lamivudine and efavirenz, for initial treatment of HIV infection: final analysis (48 weeks) of a prospective, randomized, non-inferiority clinical trial, GESIDA 3903. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 1083-92.
48. León A, Martínez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS*. 2005; 19: 213-15.
49. Negredo E, Bonjoch A, Paredes R, Puig J, Clotet B. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 901-5.

50. Martínez E, Milinkovic A, de Lazzari E, Ravasi G, Blanco JL, Larrousse M et al. Pancreatic toxic effects associated with the coadministration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet*. 2004; 364: 65-7.
51. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, León A et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther*. 2005; 10: 171-77.
52. Pérez-Elías MJ, Moreno S, Gutiérrez C, López D, Abaira V, Morenot A et al. High virological failure rate in HIV patients after switching to a regimen with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus tenofovir. *AIDS*. 2005; 19: 695-98.
53. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection -ACTG 5142. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2095.
54. King MS, Bernstein BM, Walmsley SL, Sherer R, Feinberg J, Sanne I et al. Baseline HIV-1 RNA level and CD4 cell count predict time to loss of virologic response to nelfinavir, but not lopinavir/ritonavir, in antiretroviral therapy-naïve patients. *J Infect Dis*. 2004; 190: 280-84.
55. Pulido F, Arribas JR, Miro JM, Costa MA, González J, Rubio R et al. Clinical, virologic, and immunologic response to efavirenz or protease inhibitor based highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection (EfaVIP 2 Study). *J Acquired Immune Defic Syndr*. 2004; 35: 343-50.
56. Miro JM, Pich J, Plana M, Domingo P, Podzamczar D, Arribas JR et al. Immunological reconstitution in severely immunosuppressed antiretroviral-naïve patients (<100 CD4+ cells/mm³) using a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor- or a boosted protease inhibitor-based antiretroviral therapy regimen: 96- week results (the Advanz trial). 10th European AIDS Conference. November 17-20, 2005. Dublin. Abstract PS1/4.
57. Ribaud H, Kuritzkes DR, Lalama C et al. Efavirenz-based regimens are potent in treatment-naïve subjects across a wide range of pre-treatment HIV-1 RNA and CD4 cell counts: 3-year results from ACTG 5095. XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Ontario, Canada. Abstract THLB0211.
58. Pulido F, Arribas J, Moreno S, Gatell J, Vendrell B, Serrano O et al. Similar virologic and immunologic response to efavirenz or lopinavir/ritonavir-based HAART in a large cohort of antiretroviral-naïve patients with advanced HIV infection. 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006. (Abstract P9).
59. Madero J, Villasis A, Méndez P, Mosqueda JL, Torres I, Gutiérrez F et al. A prospective, randomized, open label trial of efavirenz versus lopinavir/ritonavir based HAART among antiretroviral therapy naïve, HIV-infected individuals presenting for care with CD4 cell counts <200 /mm³ in Mexico. 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. (Abstract TUAB0104).
60. Barlett JA, Chen S, Quinn JB. Comparative efficacy of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with efavirenz: results of a systematic overview. *HIV Clin Trials*. 2007; 8: 221-26.

61. Pitrak DL, Estes R, Tschampa JM. Beneficial effects of switch to a LPV/r-containing regimen for patients with partial or no immune reconstitution with HAART despite complete viral suppression. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; Julio 2005; Río de Janeiro [abstract WePe 16.7B08].
62. Bartlett JA, Buda JJ, von Scheele B, Mauskopf JA, Davis EA, Elston R et al. Minimizing resistance consequences after virologic failure on initial combination therapy: a systematic overview. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 41: 323-31.
63. Descamps D, Flandre P, Calvez V et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *JAMA*. 2000; 283: 205-11.
64. Sterne J, May M, Costagliola D, Egger M, Hogg R, d'Arminio Monforte A et al. Estimating the optimum CD4 threshold for starting HAART in ART-naïve HIV-infected individuals. 13th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Denver, February 5-8, 2006 (Abstract 525).
65. Jaén A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E et al. Determinants of HIV progression and assessment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47: 212-20.
66. Sax PE, Boswell SL, White-Guthro M, Hirsch MS. Potential clinical implications of interlaboratory variability in CD4+ T-lymphocyte counts of patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 1995; 21: 1121-25.
67. UpToDate. Barlett JG. Techniques and interpretation of measurement of the CD4 cell count in HIV-infected patients [sede web]. May 2006. Uptodate Waltham, Massachusetts. <http://www.uptodate.com/>
68. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*. 1997; 277: 112-16.
69. Kelleher AD, Carr A, Zaunders J, Cooper DA. Alterations in the immune response of human immunodeficiency virus (HIV)-infected subjects treated with an HIV-specific protease inhibitor, ritonavir. *J Infect Dis*. 1996; 173: 321-29.
70. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS*. 1999; 13: 35-43.
71. Austran B, Carcelan G, Tubiana R et al. Effects of antirretroviral therapy on immune reconstitution. 6th CROI; febrero 1999; Chicago (IL) [abstract S44].
72. Al-Harthi L, Voris J, Patterson BK et al. Evaluation of the impact of highly active antiretroviral therapy on immune recovery in antiretroviral naïve patients. *HIV Med*. 2004; 5: 55-65.

73. The Swiss HIV Cohort Study. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2187-95.
74. Grabar S, Kousignian I, Sobel A. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS.* 2004; 18: 2029-38.
75. Resino R, Berenguer J, Bellón J et al. Influence of age in HIV infection outcomes among antirretroviral-naïve patients with severe immunodeficiency during highly active antirretroviral therapy. 46th ICAAC; septiembre 2006; San Francisco (CA) [abstract H-1399].
76. Smith CJ, Sabin CA, Youle MS et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV+ persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004; 190:1860-68.
77. Moore DM, Hogg RS, Yip B et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 40: 288-93.
78. Grabar S, Le Moing V, Goujard C et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2003; 133: 401-10.
79. Gandhi RT. Cirrhosis is associated with low CD4+ T cell counts: implications for HIV-infected patients with liver disease. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 438-40.
80. McGovern BH, Golan Y, Lopez M, Pratt D, Lawton A, Moore G et al. The impact of cirrhosis on CD4+ T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 431-37.
81. Marcellin AG, Martínez V, Morinin JP et al. Very low levels of plasma HIV-1 viraemia in subjects with sustained suppression of viraemia <50 copies/mL can influence the recovery of CD4 cell counts after initiating HAART promoting the occurrence of transient viraemic episodes. *Antivir Ther.* 2004; 9: 72.
82. King B, Da Silva A, McMillán F et al. When does the CD4 cell count plateau?. Evidence from subjects treated with a lopinavir/ritonavir-based regimen for up to 7 years. 46th ICAAC; septiembre 2006; San Francisco (CA) [abstract H-401].
83. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, Sun E, Heath-Chiozzi ME, Valdes J et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. *AIDS.* 1998; 12: 9-14.
84. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, Rae S, Reiss P, Vella S et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. *AIDS.* 1998; 12: 1619-24.
85. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, Jackson JB, Grimes JM, Bosch RJ et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. AIDS Clinical Trials Group Protocol 320. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 954-64.

86. Huang W, De G, Fischl M, Hammer S, Richman D, Havlir D et al. Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2001; 183: 1455-65.
87. Siliciano RF. Scientific rationale for antiretroviral therapy in 2005. Viral reservoirs and resistance evolution. *Top HIV Med.* 2005; 13: 96-100.
88. Nettles RE, Hieffer TL, Simmons RP, Cofrancesco J, Moore RD, Gallant JE et al. Genotypic resistance in HIV-1-infected patients with persistently detectable low-level viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 1030-37.
89. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, Staszewski S, Perrin L, Miller V et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002; 16: 1967-69.
90. Havlir DV, Basset R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA.* 2001; 286: 171-79.
91. Lampe FC, Johnson MA, Lipman M, Loveday C, Youle M, Ransom D et al. Viral breakthrough after suppression with highly active antiretroviral therapy: experience from 233 individuals with viral loads of less than 50 copies/mL followed for up to 4 years. *AIDS.* 2003; 17: 768-70.
92. Mira JA, Macias J, Nogales C, Fernandez-Rivera J, Garcia-Garcia JA, Ramos A et al. Transient rebounds of low-level viraemia among HIV-infected patients under HAART are not associated with virological or immunological failure. *Antivir Ther.* 2002; 7: 251-56.
93. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57: 803-5.
94. Saag MS, Holodny M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nat Med.* 1996; 2: 625-9.
95. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep.* 1992; 41: 1-19.
96. The SMART Study Group. Major Clinical Outcomes in Antiretroviral Therapy (ART)-Naive Participants and in Those Not Receiving ART at Baseline in the SMART Study. *J Infect Dis.* 2008; 197: 1133-44.
97. Chene G, Sterne JA, May M et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet.* 2003; 362: 679-86.
98. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad [internet]. Madrid: GESIDA [Actualización 2008]. Disponible en:

http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcycr2008infecciones_oportunistas.pdf.

99. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, Glassroth J, Browdy BL, Rosen MJ, et al. Respiratory disease trends in the Pulmonary Complications of HIV Infection Study Cohort. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 72-80.
100. Bonnet F, Chene G, Thiebaut R, Dupon M, Lawsonayayi S, Pellegrin JL et al. Trends and determinants of severe morbidity in HIV-infected patients: the ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000-2004. *HIV Med*. 2007; 8: 547-54.
101. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A et al. Influence of highly active antiretroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Br J Haematol*. 2001; 112: 909-15.
102. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38:445-48.
103. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; 35: 261-68.
104. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antirretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30: 105-10.
105. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 564-73.
106. Gulick RM. Adherence to antiretroviral therapy: how much is enough?. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 942-44.
107. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000; 133:21-30.
108. Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 939-41.
109. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 158-63.
110. Carballo E, Cadarso-Suarez C, Carrera I, Fraga J, de la Fuente J, Ocampo A et al. Assessing relationships between health-related quality of life and adherence to antiretroviral therapy. *Qual Life Res*. 2004; 13(3): 587-99.
111. Ruiz Perez I, Olry de Labry Lima A, Lopez Ruiz MA, del Arco Jimenez A, Rodriguez Bano J, Causse Prados M et al. Clinical status, adherence to HAART and quality of life in HIV-

infected patients receiving antiretroviral treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23: 581-85.

112. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldrà A, Rovira T, Viladrich C et al. The SERAD validation team. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: The SERAD (self-reported adherence) study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23: 1166-75.

113. Wiener L, Riekert K, Ryder C, Wood LV. Assessing medication adherence in adolescents with HIV when electronic monitoring is not feasible. *AIDS Patient Care STDS*. 2004; 18: 527-38.

114. Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38: 445-48.

115. Giordano TP, Guzman D, Clark R, Charlebois ED, Bangsberg DR. Measuring adherence to antiretroviral therapy in a diverse population using a visual analogue scale. *HIV Clin Trials*. 2004; 5: 74-79.

116. Panel de expertos de GESIDA, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral [internet]. Madrid: GESIDA [Actualización junio 2008]. Disponible en: www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyrc2008_adherenciaTAR.

117. Murri R, Antinori A, Ammassari A, Nappa S, Orofino G, Abrescia et al. AdCoNA Study Group. Physician estimates of adherence and the patient-physician relationship as a setting to improve adherence to Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31: S158-62.

118. Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, Vlahov D, Rich JD, Schuman P, et al. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS*. 2002; 16: 2175-82

119. Gross R, Yip B, Lo Re V 3rd, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis*. 2006; 194: 1108-14.

120. Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M et al. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 386-92.

121. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002; 16: 605-13.

122. Seaberg EC, Muñoz A, Phair JP et al for the Multicenter AIDS Cohort Study. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS*. 2005; 19: 953.

123. Shikuma CM, Yang Y, Glesby MJ, Meyer WA 3rd, Tashima KT, Ribaud HJ et al. Metabolic effects of protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens given as initial treatment of HIV-1 Infection (AIDS Clinical Trials Group Study A5095). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 44: 540-50.
124. Panel de expertos de GESIDA, el Grupo de Estudio de Alteraciones Metabólicas en SIDA y la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones sobre alteraciones metabólicas en pacientes con infección por VIH [internet]. Madrid: GESIDA [Actualización diciembre 2008]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/GesidaBR2008Recomendacionessobrealteracionesmetab%C3%B3licasDic2008.pdf>
125. Moyle G. Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 45: S19-S26.
126. Palacios R, Santos J. Riesgo cardiovascular de la terapia antirretroviral. En: Soriano V, González-Lahoz J. Toxicidad de los antirretrovirales. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2008. 3-14.
127. Polo R, González-Muñoz M, Muñoz-Sanz A et al. Prevalence of body fat redistribution and factors associated to it in human immune deficiency virus-infected patients: a Spanish multicenter study. *Nut Met Dis in HIV Infection*. 2002; 1: 15-24.
128. Corless IB, Kirksey KM, Kempainen J, Nicholas PK, McGibbon C, Davis SM et al. Lipodystrophy-associated symptoms and medication adherence in HIV/AIDS. *AIDS Patient Care STDS*. 2005; 19: 577-86.
129. Domingo P. La lipodistrofia en la actualidad: avances y lagunas. En: González J, Moreno S, Rubio R. Infección por VIH 2007. 10ª ed. Barcelona: Permanyer; 2008. 75-90.
130. Kwong GP, Ghani AC, Rode RA, Bartley LM, Cowling BJ, da Silva B et al. Comparison of the risk of atherosclerotic events versus death from other causes associated with antiretroviral use. *AIDS* 2006; 20: 1941-50.
131. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000; 283: 74-80.
132. Group AIDSCT. Table of Grading Severity of Adult Adverse Experiences. Rockville MD: US Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 1996.
133. Martínez E, Blanco JL, Arnaiz JA. Hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001; 15: 1261-68.
134. Palacios R, Santos J. Toxicidad hepática de los antirretrovirales. En: Soriano V, González-Lahoz J. Toxicidad de los antirretrovirales. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2008. 15-22.
135. Mallal S, Philips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008; 358: 568-79.
136. Krawczyk CS, Holmberg SD, Moorman AC et al. Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *AIDS*. 2004; 18: 2171-8.

137. Mocroft A, Kirk O, Gatell J et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2007; 21: 1119-27.
138. Labarga P, Barreiro P, Martín-Carbonero L, et al. Tubular Dysfunction in HIV Patients on Antiretroviral Therapy with and without Tenofovir. XVII International AIDS Conference; 2008 agosto 3-8; Ciudad de México. [Abstract THPE0199].
139. Labarga P. Toxicidad renal de los antirretrovirales. En: Soriano V, González-Lahoz J. Toxicidad de los antirretrovirales. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2008. 23-31.
140. Ortega E. Tratamiento antirretroviral en pacientes con enfermedad psiquiátrica. En: Rivero A. Tratamiento Antirretroviral en situaciones especiales. 2ª edición. Madrid: Scientific Communication Management; 2006. 93-119.
141. De Mendoza C, Garrido C. Epidemiología de resistencias primarias a los fármacos antirretrovirales. Implicaciones en las terapias de inicio. En: González J, Moreno S, Rubio R. Infección por VIH 2006. 9ª ed. Barcelona: Permanyer; 2007. 31-39.
142. Little S, Holte S, Routy J et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med*. 2002; 347: 385-94.
143. Palacios R, Viciano I, Pérez de Pedro I, De la TJ, Roperio F, Fernández S et al. Prevalencia de mutaciones de resistencia primaria en los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en la provincia de Málaga. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. En prensa 2007.
144. Sánchez Oñoro M, López MJ, Santana MA, Andes JM, Campelo FA. Resistencias primarias a los fármacos antirretrovirales en los pacientes diagnosticados de infección por el VIH en Gran Canaria entre los años 2002-2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25: 434-40.
145. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 113-28.
146. Stanford University. HIV Drug Resistance Database [Internet]. California: Stanford University. 1998-2010 [fecha de acceso 10 de enero de 2010]. Disponible en <http://hivdb.stanford.edu/>
147. Ruiz-Sancho A, Soriano V. Coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 5: 335-46.
148. Miller MF, Haley C, Koziel MJ et al. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: A metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 713-20.
149. Macías J, Mira JA, Vergara S, Merchante N, Pineda JA. Tratamiento antirretroviral en pacientes con hepatopatías crónicas. En: Rivero A. Tratamiento Antirretroviral en situaciones especiales. 2ª ed. Madrid: Scientific Communication Management; 2006. 29-49.
150. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antirretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: S90-7.

151. O'Connor PG, Selwyn PA, Schottenfeld RS. Medical care for injection-drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1994; 331: 450-9.
152. Strathee SA, Palepu A, Cornelisse PG, Yip B, O'Shaughnessy MV, Montaner JS, et al. Barriers to use of free antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*. 1998; 280: 547-9.
153. Gourevitch MN, Friendland GH. Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection: a review. *Mt Sinai J Med*. 2000; 67: 429-36.
154. Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ et al. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int*. 2005; 67: 1526.
155. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1979.
156. Perry W. Organic mental disorders caused by HIV: update on early diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry*. 1990; 147: 696-710.
157. Power C, Selnes OA, Grim JA et al. HIV dementia scale: a rapid screening test. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995; 8: 273-8.
158. Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: S101-5.
159. Engels E, Pfeiffer R, Goedert J et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006; 20: 1645-54.
160. Pantanowitz L, Schlecht HP, Dezube BJ. The growing problema of non-AIDS-defining malignancies in HIV. *Curr Opin Oncol*. 2006; 18: 469-78.
161. D'Arminio Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Bonnet F, DeWit S et al. HIV-induced immunodeficiency and risk of fatal AIDS-defining and NON-AIDS defining malignancies: results from D:A:D study. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007 [abstract 84].
162. Marin B, Thiébaut R, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, Bucher H et al. Association between CD4 and HIV RNA with non-AIDS-related causes of death in the era of combination antiretroviral therapy. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, 2007 [Abstract WEPEB019].
163. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*. 2008; 22: 841-48.
164. Shumaker SA, Naughton MJ. The international assessment of health-related quality of life: a theoretical perspective. En: Shumaker SA, Beror RA. The international assessment of health related quality of life: theory, translation, measurement and analysis. Oxford: Rapid Communications of Oxford Ltd, 1995; 3-10.
165. Tozzi V, Balestra P, Murri R, Galgani S, Bellagamba R, Narciso P et al. Neurocognitive impairment influences quality of life in HIV-infected patients receiving HAART. *Int J STD AIDS*. 2004; 15: 254-59.

166. Tate D, Paul RH, Flanigan TP, Tashima K, Nash J, Adair C et al. The impact of apathy and depression on quality of life in patients infected with HIV. *AIDS Patient Care STDS*. 2003; 7: 115-20.
167. Campsmith ML, Nakashima AK, Davidson AJ. Self-reported health-related quality of life in persons with HIV infection: results from a multi-site interview project. *Health Qual Life Outcomes*. 2003. 24; 1: 12.
168. Remor E. Social Support and quality of life in the HIV infection. *Aten Primaria* 2002; 30: 143-8.
169. Murri R, Fantoni M, Del Borgo C, Visona R, Barracco A, Zambelli A et al. Determinants of health-related quality of life in HIV-infected patients. *AIDS Care*. 2003; 15: 581-90.
170. Badía X, Podzamczar D, Casado A, López-Lavid C, García M. Evaluating changes in health status in HIV-infected patients: Medical Outcomes Study-HIV and Multidimensional Quality of Life-HIV quality of life questionnaires. Spanish MOS-HIV and MQOL-HIV Validation Group. *AIDS*. 2000; 14: 1439-47.
171. Helingger FJ. Estimating the national cost of treating people with VIH disease: Patient payer and provider data. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000; 24: 182-88.
172. Jarrín I, Bolúmar F, Del Amo J. Cohort studies and their contribution to the study of HIV infection: Main characteristics and limitations *Enferm Infecc Microbiol Clin*. En prensa 2009.
173. Investigación clínica [sede web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2009 [acceso 15 de octubre de 2009]. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. Disponible en: http://www.aemps.es/invClinica/docs/invClinica_orden_SAS-3470-2009.pdf.
174. Antoñanzas F, Antón F, Juárez C. Cálculos de los costes del SIDA en España mediante técnicas de simulación. *Med Clin (Barc)*. 1995; 104: 568-72.
175. Mompó C, Abbas I, Santín M, Rovira J, Antón F, Tomás C, Antoñanzas F. La utilización de recursos sanitarios en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: creación de una base de datos y obtención de resultados de costes. *Gac Sanit*. 2000; 14: 39-47.
176. Liu GG, Guo JJ, Smith SR. Economic costs to business of the HIV/AIDS epidemic. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22: 1181-94.
177. Beck EJ, Miners AH, Tolley K. The cost of HIV treatment and care. A global review. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19: 13-39.
178. Gayle HD, Hill GL. Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14: 327-35.
179. Youle M, Trueman P, Simpson K. Health economics in HIV disease. A review of the European literature. *Pharmacoeconomics*. 1999; 15: 1-12.

180. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40: 280-87.
181. Arribas J, Pulido F, Delgado R, González-García J, Pérez-Elías MJ et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy vs Lopinavir/ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. Ninety six week results of a randomized, controlled, open label clinical trial (OK04 study). 11th European AIDS Conference/EACS. October 24-27, 2007. Madrid, Spain. PS 3/1.
182. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med*. 2001; 344: 824-31.
183. Miners AH, Sabin CA, Trueman P, Youle M, Mocroft A, Johnson M et al. Assessing the cost-effectiveness of HAART for adults with HIV in England. *HIV Med*. 2001; 2: 52-8.
184. Beck EJ, Mandalia S, Gaudreault M, Brewer C, Zowall H, Gilmore N et al. The cost-effectiveness of highly active antiretroviral therapy, Canada 1991-2001. *AIDS*. 2004; 18: 2411-18.
185. Sabbatani S, Manfredi R, Biagetti C, Chiodo F. Antiretroviral therapy in the real world: Population-Based Pharmacoeconomic Analysis of Administration of Anti-HIV Regimens to 990 Patients. *Clin Drug Invest*. 2005; 25: 527-35.
186. Freedberg KA, Kumarasamy N, Losina E, Cecelia AJ, Scott CA, Divia N et al. Clinical impact and cost-effectiveness of antiretroviral therapy in India: starting criteria and second-line therapy. *AIDS*. 2007; 21: S117-S128.
187. Fernández LC, Pujol E, Hevia A, Garrido MT, Bocanegra C. Análisis coste-eficacia de tenofovir versus zidovudina en terapia combinada con efavirenz y lamivudina para el tratamiento de VIH en pacientes no pretratados. *Farm Hosp*. 2005; 29:11-17.
188. Sánchez de la Rosa R, Herrera L, Moreno S. Cost-Effectiveness Analysis of Emtricitabine/Tenofovir Versus Lamivudine/Zidovudine, in Combination with Efavirenz, in Antiretroviral-Naive, HIV-1-Infected Patients. *Clin Ther*. 2008; 30: 372-81.
189. Lopez-Bastida J, Oliva-Moreno J, Perestelo-Perez L, Serrano-Aguilar P. The economic costs and health-related quality of life of people with HIV/AIDS in the Canary Islands, Spain. *BMC Health Serv Res*. 2009; 9: 55.
190. European Centre for the epidemiological monitorin of AIDS. HIV/AIDS surveillance in Europe. Mid-year report 2003. In: Saint-Maurice: Institut the Veille Sanitaire, Number 69; 2003.
191. Centro Nacional de Epidemiología. Casos de sida en España en personas de otros países de origen. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2000; 8: 97-108.
192. Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Registro Regional de casos de SIDA. N°1.2004.

193. Jaen A, Esteve A, Miro JM, Tural C, Montoliu A, Ferrer E, et al. Determinants of HIV progression and assesment of the optimal time to initiate highly active antiretroviral therapy: PISCIS Cohort (Spain). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47: 212-20.
194. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS*. 2004; 18: 2039-45.
195. Graham CS, Balden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 562-9.
196. De Luca A, Cozzi-Lepri A, Antinori A, Zaccarelli M, Bongiovanni M, Di Giambenedetto S et al. Lopinavir/ritonavir or efavirenz plus two nucleoside analogues as first-line antiretroviral therapy: a non-randomized comparison. *Antivir Ther*. 2006; 11: 609-18.
197. Domingo P, Suárez-Lozano I, Torres F, Teira R, López-Aldeguer J, Vidal F et al. First-line antiretroviral therapy with efavirenz or lopinavir/ritonavir plus two nucleoside analogues: the SUSKA study, a non-randomized comparison from the VACH cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61: 1348-58.
198. Pérez Fernández K, Margusino Framiñán L, Pedreira Vázquez I, Martín Herranz I. Analysis of initial antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Farm Hosp*. 2004; 28: 40-47.
199. Manfredi R, Calza L. Two novel fixed formulations of nucleoside analogues (tenofovir-emtricitabine, and abacavir-lamivudine). Prospective, open study on clinical practice and therapeutic perspectives, in patients naïve and in subjects pre-treated with antiretrovirals. *Recenti Prog Med*. 2008; 99: 492-501.
200. Sabbatani S, Manfredi R, Biagetti C, Chiodo F. Antiretroviral Therapy in the Real World : Population-Based Pharmacoeconomic Analysis of Administration of Anti-HIV Regimens to 990 Patients. *Clin Drug Investig*. 2005; 25: 527-35.
201. Jiménez-Nácher I, García B, Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Morello J, González-Lahoz J et al. Trends in the prescription of antiretroviral drugs and impact on Op'opplasma HIV-RNA measurements. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62: 816-22.
202. Easterbrook PJ, Phillips AN, Hill T, Matthias R, Fisher M, Gazzard B et al. Patterns and predictors of the use of different antiretroviral drug regimens at treatment initiation in the UK. *HIV Med* 2008; 9: 47-56.
203. De la Torre J, Santos J, Perea-Milla E, Pérez I, Moreno F, Palacios R et al. Primera pauta de tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Durabilidad y factores asociados a su modificación. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26: 416-22.
204. Chen RY, Westfall AO, Mugavero MJ, Cloud GA, Raper JL, Chatam AG, et al. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 714-22.
205. Gratacos L, Tuset M, Codina C, Miró JM, Mallolas J, Miserachs N, et al. Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: duración y

motivos de cambio del primer esquema terapéutico en 518 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126: 241-45.

206. Fournier S, Chaffaut C, Maillard A, Loze B, Lascoux C, Gérard L et al. Factors associated with virological response in HIV-infected patients failing antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *HIV Med*. 2005; 6: 129-34.

207. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS*. 2001; 15: 185-94.

208. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in a urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34: 407-14.

209. Yuan Y, L'Italien G, Mukherjee J, Iloeje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimen in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med*. 2006; 7: 156-62.

210. Willig JH, Abrams S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Varshney M et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008; 22: 1951-60.

211. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. *AIDS*. 2000; 14: 499-507.

212. Fielding KL, Charalambous S, Stenson AL, Pemba LF, Martin DJ, Wood R et al. Risk factors for poor virological outcome at 12 months in a workplace-based antiretroviral therapy programme in South Africa: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2008; 8: 93.

213. Wood E, Hogg RS, Yip B, Moore D, Harrigan PR, Montaner JS. Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts \geq 200 cells/microl. *AIDS*. 2006; 20: 1117-23.

214. Klein MB, Willemot P, Murphy T, Lalonde RG. The impact of initial highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *AIDS*. 2004; 18: 1895-904.

215. Weiser SD, Guzman D, Riley ED, Clark R, Bangsberg DR. Higher rates of viral suppression with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to single protease inhibitors are not explained by better adherence. *HIV Clin Trials*. 2004; 5: 278-87.

216. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naïve HIV-infected subjects. *Arch Inter Med*. 2002; 162: 2125-32.

217. Weber R, Humer M, Rickenbach M, Furrer H, Elzi L, Hirschel B et al. Uptake of and virological response to antiretroviral therapy among HIV-infected former and current

injecting drug users and persons in an opiate substitution treatment programme: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med.* 2009; 10: 407-16.

218. Turner J, Bansi L, Gilson R, Gazzard B, Walsh J, Pillay D et al. The prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in HIV-positive individuals in the UK - trends in HCV testing and the impact of HCV on HIV treatment outcomes. *J Viral Hepat.* En prensa 2009.

219. Mocroft A, Phillips AN, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet.* 2007; 370: 407-13.

220. Byakwaga H, Zhou J, Petoumenos K, Law MG, Boyd MA, Emery S et al. Effect of nucleoside reverse transcriptase inhibitors on CD4 T-cell recovery in HIV-1-infected individuals receiving long-term fully suppressive combination antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2009; 10: 143-51.

221. Antonucci G, Girardi E, Cozzi-Lepri A, Capobianchi MR, De Luca A, Puoti M et al. Role of hepatitis C virus (HCV) viremia and HCV genotype in the immune recovery from highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 101-9.

222. Mocroft A, Ledergerber B, Zilmer K, Kirk O, Hirschel B, Viard JP et al. Short-term clinical disease progression in HIV-1-positive patients taking combination antiretroviral therapy: the EuroSIDA risk-score. *AIDS.* 2007; 21: 1867-75.

223. Zhou J, Kumarasamy N; TREAT Asia HIV Observational Database. Predicting short-term disease progression among HIV-infected patients in Asia and the Pacific region: preliminary results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *HIV Med.* 2005; 6: 216-23.

224. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Goodkin K, Tashima K et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 714-21.

225. Blanch J, Martinez E, Rousaud A, Blanco JL, Garcia-Viejo MA, Peri JM et al. Preliminary data of a prospective study on neuropsychiatric side effects after initiation of efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 27: 336-43.

226. Pérez-Elías MJ, Moreno A, Casado JL, Dronda F, Antela A, López D et al. Observational study to evaluate clinical outcomes after first-line efavirenz-or lopinavir-ritonavir-based HAART in treatment-naïve patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care.* 2009; 8: 308-13.

227. Young J, Bucher HC, Guenthard HF, Rickenbach M, Fux CA, Hirschel B et al. Virological and immunological responses to efavirenz or boosted lopinavir as first-line therapy for patients with HIV. *Antivir Ther.* 2009; 14: 771-79.

228. Khanna N, Klimkait T, Schiffer V, Irigoyen J, Telenti A, Hirschel B et al. Salvage therapy with abacavir plus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and a protease

inhibitor in heavily pre-treated HIV-1 infected patients. Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 2000; 14: 791-99.

229. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*. 2006; 20: 711-18.

230. Viciano P, Rubio R, Ribera E, Knobel H, Iribarren JA, Arribas JR et al. Estudio longitudinal de adherencia, satisfacción y efectividad del tratamiento antirretroviral administrado una vez al día, frente a dos veces al día, en una cohorte española de infectados por VIH (estudio CUVA: cualquiera una vez al día). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26: 127-34.

231. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS*. 2009; 23: 1679-88.

232. Annan NT, Nelson M, Mandalia S, Bower M, Gazzard BG, Stebbing J. The nucleoside backbone affects durability of efavirenz- or nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naïve individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51: 140-46.

233. Squires KE, Gulick R, Tebas P, Santana J, Mulanovich V, Clark R et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naïve individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). *AIDS*. 2000; 14: 1591-600.

234. Crespo M, Ribera E, Suárez-Lozano I, Domingo P, Pedrol E, López-Aldeguer J et al. Effectiveness and safety of didanosine, lamivudine and efavirenz versus zidovudine, lamivudine and efavirenz for the initial treatment of HIV-infected patients from the Spanish VACH cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63: 189-96.

235. Cervero M, Torres R, Jurdado JJ, Rodríguez-Rosado R, Del Alamo M, García-Benaya E. Immunological effectiveness of the nucleoside/nucleotide analog combinations, tenofovir + lamivudine, didanosine + lamivudine and tenofovir + didanosine, in patients with HIV infection and sustained viral suppression. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24: 426-30.

236. Arrizabalaga J, Arazo P, Aguirrebengoa K, García-Palomo D, Chocarro A, Labarga P et al. Effectiveness and safety of simplification therapy with once-daily tenofovir, lamivudine, and efavirenz in HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral load on HAART. *HIV Clin Trials*. 2007; 8: 328-36.

237. Arasteh K, Weitner L, Fenske S, Kuhlmann B, Freiwald M, Ebrahimi R et al. Switch from a ZDV/3TC-based regimen to a completely once daily (QD) regimen of emtricitabine/tenofovir DF fixed dose combination plus a third QD agent (SONETT). *Eur J Med Res*. 2009; 14: 195-99.

238. The Harmonisation by Consensus of the Methodology for Economic Evaluation of Health Care Technologies in the European Union. HARMET. Centre for Health Economics 1998. BIOMED1 Project BMH1-CT94-1252.

-
239. Parsonage M, Neuberger H. Discounting and health benefits. *Health Econ.* 1992; 1: 71-76.
240. Hillman AL, Kim MS. Economic decision making in healthcare. A standard approach to discounting health outcomes. *Pharmacoeconomics.* 1995; 7: 198-205.
241. López-Bastida J, Oliva-Moreno J, Perestelo-Pérez L, Serrano-Aguilar P. The economic costs and health-related quality of life of people with HIV/AIDS in the Canary Islands, Spain. *BMC Health Serv Res.* 2009; 9:55.
242. Simpson KN, Rajagopalan R, Dietz B. Cost-effectiveness analysis of lopinavir/ritonavir and atazanavir+ritonavir regimens in the CASTLE study. *Adv Ther.* 2009; 26: 185-93.
243. Simpson KN, Jones WJ, Rajagopalan R, Dietz B. Cost effectiveness of lopinavir/ritonavir tablets compared with atazanavir plus ritonavir in antiretroviral-experienced patients in the UK, France, Italy and Spain. *Clin Drug Investig.* 2007; 27: 807-17.
244. Llibre-Codina JM, Casado-Gomez MA, Sanchez-de la Rosa R, et al. Cost of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-related toxicity in HIV-I-infected patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25: 98-107.
245. Steineck G, Ahibom A. A definition o bias founded on the concept of the study base. *Epidemiology.* 1992; 3: 477-82.
246. Gabriel R, Novella B, Alonso M, Vega S, López I, Suárez C et al. EL proyecto epicardian: un estudio de cohortes sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovascular en ancianos españoles: consideraciones metodológicas y principales hallazgos demográficos. *Rev Esp Salud Pública.* 2004; 78: 243-55.
247. Van Benthem BHB, Veugelers PJ, Schechter MT, Kaldor JM, Page-Shafer KA, Van Griensven GJP. Modelling the AIDS incubation time: Evaluation of the right censoring strategies. *AIDS.* 1997; 11: 834-5.
248. Brookmeyer R, Gail MH, Polo BF. The prevalent cohort study and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol.* 1987; 126: 14-24.

10. ANEXOS.

ANEXO I. APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL CEIC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Guadalajara ha recibido para su valoración el Proyecto de Investigación TITULADO:

“ESTUDIO COSTE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA”.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. ALICIA LAZARO LOPEZ

PONENTE: DR. CASSINELLO

El Comité Ético de Investigación Clínica ha valorado dicho proyecto en su sesión del 21 de julio de 2009, y ha decidido que en caso de llevarse acabo, se ajusta a las norma éticas esenciales, así como a los procedimientos éticos vigentes en nuestro Hospital

Guadalajara a 30 de julio de 2009

COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

Fdo. Dr. José Antonio Piqueras
SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLINICA

ANEXO II. HOJA INFORMATIVA DEL ESTUDIO PARA EL PACIENTE

Título del estudio: Estudio coste efectividad de la terapia antirretroviral de alta eficacia.

Investigador: Alicia Lázaró López

Director: Dr. Manuel Rodríguez Zapata

Co-director: Dr. Juan Carlos Atance Gómez

Se está realizando un estudio en el Hospital Universitario de Guadalajara sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los diferentes tratamientos utilizados, con el fin de determinar si existe algún tipo de diferencia en la respuesta y el coste, teniendo en cuenta aspectos como la adherencia y la toxicidad de los tratamientos.

Usted ha sido seleccionado por su farmacéutico y su médico para participar en el estudio. Su participación no exige la realización de pruebas clínicas adicionales de tipo diagnóstico o funcional (analíticas, biopsias, etc).

Si usted quiere participar en el estudio sólo deberá dar su aprobación.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, la relación con su médico o farmacéutico habitual no se verá influida de forma negativa.

Los datos que se obtengan de su colaboración en este estudio serán tratados de forma absolutamente confidencial y sólo el investigador, director y codirector tendrán acceso a los mismos. Ni su nombre ni sus iniciales aparecerán en este estudio, y sólo quedará reflejado un número identificativo.

ANEXO III. CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO:

Título del estudio: Estudio coste efectividad de la terapia antirretroviral de alta eficacia.

Yo, _____ (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado,
he podido hacer preguntas sobre el estudio,
he recibido suficiente información sobre el estudio,
he hablado con: _____ (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera,

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos y/o farmacéuticos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha: _____

Firma del participante:

Firma del investigador:

ANEXO IV. HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA DEL SERVICIO DE FARMACIA

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA POR PACIENTE (VIH)

DATOS DEL PACIENTE:

NOMBRE: _____

Nº HISTORIA: _____

TRABAJADOR ACTIVO (S/N): ____

FECHA DIAGNÓSTICO: _____ FECHA INICIO TTO AR: _____

NIVEL DE CONOCIMIENTO: Enfermedad (de 1 a 5): _____ Tratamiento (de 1 a 5): _____

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA INICIAL:

1.- TTOS ANTERIORES Y MOTIVOS DE LA SUSPENSIÓN

Fecha de inicio	ITIAN	ITIANt	IP	OTRAS FAMILIAS	Fecha de fin	Motivo del cambio

2.- RAM ACONTECIDAS EN TTOS ANTERIORES

3.- ALERGIAS MEDICAMENTOSAS

4.- DATOS CLÍNICOS AL INICIO DE TTO Y FECHA:

- CD4:
- CARGA VIRAL:
- OTRAS ENFERMEDADES DIAGNOSTICADAS:

TEST DE ADHERENCIA SMAQ:**FECHA:**

- 1.- ¿Has olvidado alguna vez tomar tus medicinas?
- 2.- ¿Respetas las horas de toma de la medicación?
- 3.- A veces, si te sientes peor, ¿dejas de tomar la medicación?
- 4.- Si piensas en la última semana, ¿cuántas veces has dejado de tomar la medicación?
- 5.- ¿Dejaste de tomar alguna de tus medicinas el pasado fin de semana?
- 6.- Durante los 3 meses pasados, ¿cuántos días has estado sin tomar nada de la medicación?

PUNTUACIÓN.- Se considera sospechoso de INCUMPLIDOR el paciente que cumpla uno de los siguientes puntos:

- 1 respuesta positiva para una de las preguntas cualitativas
- >2 dosis perdidas en la semana pasada
- >2 días sin tto durante los 3 meses pasados

FACTORES DE RIESGO PARA BAJO CUMPLIMIENTO:

- NO ACEPTACIÓN: de la enfermedad, del tratamiento
- NO COMPRENSIÓN: de la enfermedad, del tto, dosificación, importancia del cumplimiento
- PRM: número de comp., RAM, gusto, tamaño...
- OLVIDO: vida desorganizada, ansiedad, personalidad olvidadiza...
- BARRERAS: vida complicada, miedo a desvelar su enfermedad...

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA ACTUAL:

- **TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ACTUAL (FECHA)**

- **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CONCOMITANTE:**

Fármaco	Dosis	Inicio	Fin

- **INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS:**

- ¿Le hemos entregado el folleto?

Fecha:

- ¿Tomaba algún medicamento contraindicado?
- ¿Toma algún medicamento que hay que vigilar/monitorizar?

SEGUIMIENTO: (indicar siempre fecha y farmacéutico/a)

(anotar evolución de CD4 y CVP)

ANEXO V. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA MOS-HIV:

1. En general, usted diría que su salud es (marque una sola respuesta):

- | | |
|-----------|----------------------------|
| Excelente | <input type="checkbox"/> 1 |
| Muy buena | <input type="checkbox"/> 2 |
| Buena | <input type="checkbox"/> 3 |
| Regular | <input type="checkbox"/> 4 |
| Mala | <input type="checkbox"/> 5 |

2. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 2 últimas semanas? (marque una sola respuesta)

- | | |
|---------------|----------------------------|
| No, ninguno | <input type="checkbox"/> 1 |
| Sí, muy poco | <input type="checkbox"/> 2 |
| Sí, un poco | <input type="checkbox"/> 3 |
| Sí, moderado | <input type="checkbox"/> 4 |
| Sí, mucho | <input type="checkbox"/> 5 |
| Sí, muchísimo | <input type="checkbox"/> 6 |
| | <input type="checkbox"/> |

3. Durante las 2 últimas semanas, ¿hasta que punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluye tanto el trabajo fuera de casa como las tareas domésticas)? (marque una sola respuesta)

- | | |
|----------|----------------------------|
| Nada | <input type="checkbox"/> 1 |
| Un poco | <input type="checkbox"/> 2 |
| Regular | <input type="checkbox"/> 3 |
| Bastante | <input type="checkbox"/> 4 |
| Mucho | <input type="checkbox"/> 5 |

Las siguientes preguntas se refieren a actividades que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le dificulta hacer esas actividades? Si es así, ¿cuánto? (marque una casilla en cada pregunta)

(marque una casilla en cada pregunta)	SÍ, me dificulta mucho 1	SÍ, me dificulta un poco 2	NO, no me dificulta nada 3
3. El tipo o la cantidad de esfuerzos intensos que puede hacer, como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. El tipo o la cantidad de esfuerzos moderados que puede hacer, como mover una mesa, coger o llevar la bolsa de la compra o jugar a los bolos.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Subir una cuesta o varios pisos por la escalera.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Agacharse, levantar algo o inclinarse.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Caminar una sola manzana (unos 100 metros).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Comer, bañarse, usar el lavabo o vestirse por sí mismo/a.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. Su salud, ¿le impide hacer su trabajo, tareas domésticas o ir a la escuela?
(marque una sola respuesta)

- Sí ☐ 1
- No ☐ 2

10. ¿Hay algún tipo de trabajo, tarea domestica o deberes escolares que no haya podido hacer a causa de su estado de salud? (marque una sola respuesta)

- Sí ☐ 1
- No ☐ 2

En cada una de las siguientes preguntas, señale, por favor, la casilla de la respuesta que sea más aproximada a cómo se ha sentido usted durante las 2 últimas semanas.

(marque una casilla en cada pregunta)	Siempre 1	Casi siempre 2	Muchas veces 3	Algunas veces 4	Sólo alguna vez 5	Nunca 6
11. Durante las 2 últimas semanas, ¿cuántas veces la salud le ha dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o a los parientes cercanos)?.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durante las 2 últimas semanas, ¿cuántas veces...						
12. estuvo muy nervioso/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. se sintió calmado/a y tranquilo/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(marque una casilla en cada pregunta)	Siempre 1	Casi siempre 2	Muchas veces 3	Algunas veces 4	Sólo alguna vez 5	Nunca 6
14. se sintió desanimado/a y triste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. se sintió feliz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. se sintió tan bajo/a de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durante las 2 últimas semanas, ¿cuántas veces...						
17. se sintió lleno/a de vitalidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. se sintió agotado/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. se sintió cansado/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. tuvo fuerzas suficientes para hacer lo que quería hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. se sintió agobiado/a por los problemas de salud?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. se sintió desanimado/a por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. llegó a perder la esperanza por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. llegó a tener miedo dado su estado de salud?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. ha tenido usted dificultad al analizar y resolver problemas, por ejemplo al hacer planes, tomar decisiones o aprender cosas nuevas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. ha olvidado usted cosas que habían pasado recientemente, por ejemplo el sitio donde había dejado las cosas o citas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. ha tenido usted dificultades para mantener su concentración al hacer una actividad durante mucho tiempo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. ha tenido usted dificultades a la hora de concentrarse y pensar al hacer una actividad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. ¿Cómo calificaría su calidad de vida en las 2 últimas semanas?. Es decir, ¿cómo le han ido las cosas? (marque una sola respuesta)						

Muy bien, no podrían haber ido mejor

☐ 1

- Bastante bien. ☐ 2
- Cosas buenas y cosas malas, un poco de todo. ☐ 3
- Bastante mal. ☐ 4
- Muy mal, no podrían haber ido peor. ☐ 5

30. Comparada con la de hace 2 semanas, su salud física y emocional ahora es...
(marque una sola respuesta)

- Mucho mejor. ☐ 1
- Algo mejor. ☐ 2
- Más o menos igual. ☐ 3
- Algo peor. ☐ 4
- Mucho peor. ☐ 5

ANEXO VI. TEST DE ADHERENCIA SMAQ:

	SÍ, 1	NO, 2
1. ¿Se olvida alguna vez de tomar la medicación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Toma siempre su medicación a la hora indicada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Alguna vez ¿deja de tomar los fármacos si se siente mal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?	<input type="checkbox"/> Ninguna (A) <input type="checkbox"/> 1 a 2 (B) <input type="checkbox"/> 3 a 5 (C) <input type="checkbox"/> 6 a 10 (D) <input type="checkbox"/> Más de 10 (E)	
6. <u>En los últimos tres meses</u> ¿cuántos días completos no tomó la medicación?	<input type="checkbox"/> Dos días o menos de dos días (A) <input type="checkbox"/> Más de dos días (B)	

ANEXO VII. COSTE DE LOS FÁRMACOS Y PAUTAS ANTIRRETROVIRALES:

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	POSOLOGÍA	COSTE DIARIO	COSTE MENSUAL	COSTE ANUAL
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS NUCLEOSÍDICOS					
Didanosina (ddl)	Videx 250 mg	250 mg/24 h	3,3 €	99 €	1.204,5 €
Estavudina (d4T)	Zerit 30 mg	30 mg/12 h	4,52 €	135,6 €	1.649,8 €
Lamivudina (3TC)	Epivir 300 mg	300 mg/24 h	5,11 €	153,3 €	1.865,15 €
Tenofovir (TDF)	Viread 245 mg	245 mg/24 h	9,97 €	299,1 €	3.639,05 €
Zidovudina (AZT)	Zidovudina 250 mg	250 mg/12 h	1,3 €	39 €	474,5 €
Emtricitabina/ Tenofovir (FTC/TDF)	Truvada 200/245 mg	200/245 mg cada 24 h	15 €	450 €	5.475 €
Lamivudina/Abacavir (3TC/ABC)	Kivexa 300/600 mg	300/600mg cada 24h	12,33 €	369,9 €	4.500,45 €
Lamivudina/Abacavir /Zidovudina (3TC/ABC/AZT)	Trizivir 150/300/300 mg	150/300/300 mg cada 12 h	17 €	510 €	6.205 €
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS NUCLEOSÍDICOS					
Efavirenz (EFV)	Sustiva 600 mg	600 mg/24 h	9,19 €	275,7 €	3.354,35 €
Nevirapina (NVP)	Viramune 200 mg	400 mg/24 h	6,92 €	207,6 €	2.525,8 €
INHIBIDORES DE LA PROTEASA					
Atazanavir (ATV)	Reyataz 150 mg	300 mg/24 h	1 5,92 €	477,6 €	5.810,08 €
Ritonavir (RTV)	Norvir 100 mg	100 mg/24 h			
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Kaletra 200/50 mg	400/100 mg cada 12 h	13,88 €	416,4 €	5.066,2 €

OMBINACIÓN DE ITIAN	COSTE DIARIO (€)	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)
3TC+AZT	6,41	192,3	2.339,7
3TC+ddl	8,41	252,3	3.069,7
3TC+d4T	9,63	288,9	3.514,95
3TC+TDF	15,08	454,4	5.504,2

PAUTA TARV	COSTE DIARIO (€)	COSTE MENSUAL (€)	COSTE ANUAL (€)
LPV/r+3TC+TDF	28,88 €	866,4 €	10.541,2 €
ATV/r+3TC+TDF	30,92 €	927,6 €	11.285,8 €
EFV+3TC+ddl	17,6 €	528 €	6.424 €
EFV+3TC+d4T	18,82 €	564,6 €	6.869,3 €
EFV+3TC+AZT	15,6 €	468 €	5.694 €
EFV+3TC+TDF	24,19 €	725,7 €	8.829,35 €
3TC+ABC+AZT	17 €	510 €	6.205 €

ANEXO VIII. AUTORIZACIÓN DE LA CESIÓN DE DATOS POR PARTE DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA SEGURIDAD SOCIAL DEL COSTE DE LAS PRESTACIONES DE LA SEGURIDAD SOCIAL.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE TRABAJO
E INMIGRACIÓN

SECRETARÍA DE ESTADO
DE LA SEGURIDAD SOCIAL



O F I C I O
S REF
N REF Secretaria Dirección JH/MM
FECHA 22 de mayo de 2009
ASUNTO Solicitud información

D. Juan-Carlos Atance Martínez
Jefe del Servicio de Inspección Sanitaria del SESCO
C/ Ferial, 31
19071 - GUADALAJARA

INSTITUTO NACIONAL DE LA
SEGURIDAD SOCIAL

23.05.09 006025

DIRECCIÓN PROVINCIAL GUADALAJARA
REGISTRO GENERAL SALUD

Sobre su petición de obtener información para complementar el "Estudio Coste-Efectividad de los tratamientos antirretrovirales utilizados en la infección del VIH-1", realizado por la doctora del Hospital Universitario de Guadalajara D^a Alicia Lázaro y que constituirá su tesis doctoral, trabajo que es dirigido por Vd. y por el profesor Rodríguez Zapata del Hospital Universitario de Guadalajara, le informo que se autoriza la cesión de información siempre que la realización del estudio se lleve a cabo atendiendo a las siguientes consideraciones:

Primera: El uso y aprovechamiento de la información que sea conocida en el ejercicio de las competencias funcionales que la normativa vigente atribuye a los facultativos debe tener, prioritariamente, una finalidad institucional como es la de ampliar el conocimiento y mejora de las técnicas de diagnóstico.

Segunda: El objeto del estudio ha de quedar delimitado por los parámetros que expone el director del estudio como es conocer el coste y la efectividad de los tratamientos antirretrovirales utilizados en la infección del VIH-1.

Tercera: El estudio deberá ser elaborado garantizando la reserva y confidencialidad de los datos personales obtenidos en el análisis y estudio de los expedientes de incapacidad temporal y permanente.

Cuarta: La divulgación del estudio se circunscribirá a su presentación como tesis doctoral por la Doctora Lázaro, cualquier otra difusión o publicación requerirá la autorización previa del Instituto Nacional de la Seguridad Social.

C/ CARMEN 2
19001 GUADALAJARA
TEL.: 949 888 310
FAX: 949 888 456



Quinta: Los autores del estudio depositarán una copia del mismo en el Instituto Nacional de la Seguridad Social, Subdirección General de Coordinación de Unidades Médicas.

EL DIRECTOR PROVINCIAL,



José Hidalgo Bayona